Die Titer der Meinicke-Klärungsreaktion nach der Lues-Behandlung

Jürgen Harald Heidtkamp

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546015_0063

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco)

Die Titer der Meinicke-Klärungsreaktion nach der Lues-Behandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt
von

Jürgen Harald Heidtkamp
aus

Regensburg

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Petzoldt
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Braun - Falco
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	5.10.1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Kurzer Abriß der klassischen Serodiagnostik der Syphilis und der den einzelnen Reaktionen zugrundeliegenden Prinzipien.	1
II.	Besonderheiten der Meinicke-Klärungs-Reaktion (MKR II).	6
III.	Über die Zusammensetzung des MKR II-Extraktes und die Technik der MKR II bei qualitativer Serumauswertung.	9
IV.	Die quantitative Meinicke-Klärungsreaktion (MKR II).	13
V.	Über das Titerverhalten der Reaginreaktionen nach Behandlung von Lues, Luesreinfektion, Luesrezidiv.	15
VI.	Statistische Auswertung der in der Zeit von 1965 - 69 an der Dermatologischen Universitätsklinik München behandelten Luespatienten.	18
	a) Material und Methode	
	b) Serologische Titer vor Behandlungsbeginn	
	c) Serologische Titer nach der Behandlung	
	aa) bei primärer Lues	
	bb) bei sekundärer Lues	
	cc) bei latenter Lues	
	d) Rezidive oder Reinfektionen	
VII.	Diskussion und Zusammenfassung	46
VIII.	Literaturübersicht	53

I. Kurzer Abriß der klassischen Serodiagnostik der Syphilis und der den einzelnen Reaktionen zugrundeliegenden Prinzipien

Die Serodiagnostik der Lues hat zwei Aufgaben. Sie soll bei Reihenuntersuchungen jedes Serum erfassen, das von einem luetisch Erkrankten stammt, und zweitens soll eine Behandlungskontrolle möglich sein. Man braucht also erstens sehr empfindliche Methoden, und zudem muß eine quantitative Auswertungsmöglichkeit gegeben sein. (11)
Den bedeutendsten Platz nehmen hierbei immer noch die Methoden der klassischen Luesserologie ein, wie wir sie mit der Komplementbindungsreaktion (Wassermann-Reaktion) und den Neben- oder Flockungs-, Klärungs- bzw. Ballungsreaktionen, z.B. Meinicke-Klärungsreaktion, Kahn-Reaktion, Citochol-Reaktion u.a. haben. Neuere Methoden wie der TPI- und der FTA-Test sind nach wie vor für die beiden oben genannten Hauptaufgaben zu aufwendig. (11,22)
Die Entwicklung der klassischen Luesserologie begann kurz nach der Entdeckung des Syphiliserregers durch F. SCHAUDINN und E.HOFFMANN (1905), als A.WASSERMANN, A. NEISSER und C.BRUCK die Komplementbindungsreaktion von BORDET und GENGOU (1901) für die Serodiagnostik der Syphilis empfahlen. Ihre erste Veröffentlichung darüber erschien 1906 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift. (48)
Anfangs benutzt man wässrige Extrakte aus luischen Organen zum Nachweis der Antikörper im Serum von Luetikern. Wenig später aber gelang dieser Antikörpernachweis auch mit alkoholischen Extrakten aus nicht-luischen Organen (LANDSTEINER u. Mitarb. 1907). Schon damals zweifelte man deshalb an der Spezifität dieser KBR und nannte die Lipoidantikörper infolge ihrer unklaren immunologischen Stellung Reagine. (25, 48)
Die erste Erklärung für die Entstehung der Lipoidantikörper gaben WEIL und BRAUN (1909) mit ihrer Autoantikörpertheorie, wonach die Treponema pallidum Infektion

einen Gewebszerfall - Anreicherung von Gewbslipoiden - bewirken soll. Antigen wirksam werden diese Lipoide erst im Zusammenhang mit Treponemeneiweiß aus zerfallenen Treponemen. Andrerseits könnte man sich vorstellen, daß eine Lipoidfraktion von Treponema pallidum selbst durch ihren antigenen Reiz eine Lipoidantikörperbildung bewirkt. (22)
Die bei den klassischen Seroreaktionen nachgewiesenen Lipoidantikörper finden wir häufig auch bei nicht luetisch erkrankten Personen und bezeichnen sie dann als unspezifisch positiv. Die Vielzahl dieser unspezifisch positiven Seren und die damit verbundene diagnostische Unsicherheit war Grund genug, nach anderen, spezifischeren Antigenen zu suchen. (22)
Im Jahre 1941 gelang PANGBORN die Isolierung des Kardiolipins aus Rinderherzmuskel. Einen weitgehend identischen Stoff konnten UROMA u. Mitarb. 1949 aus Weizenkeimlingen darstellen, er ist als Sitolipin in die Serologie eingegangen. Beide Stoffe sind reine stickstoffreie Phospholipoide und damit Prototypen eines standardisierten Antigens. Diese Phospholipoide mit Cholesterin und Lezithin versetzt, sind zwar den alten Organextrakten ein wenig überlegen, und die Spezifität und Empfindlichkeit der klassischen Luesdiagnostik konnten verbessert werden, aber auch mit diesen Antigenen ist die Zahl der unspezifisch positiven Ergebnisse noch beträchtlich, wenn auch kleiner als mit den alten Extrakten. (1,30,31,42)
Positive Seroreaktionen werden bei folgenden Krankheiten beobachtet: Pneumonie, Sinusitis, Otitis, Hepatitis, Scharlach, Tuberkulose, Silikose, Anginen, Typhus, Fleckfieber, Lepra, Malaria, Trypanosomainfektion, Frambösie, Karzinome, postop. Zustände, Allergien. Auch bei Schwangerschaft und während der Geburt treten oft positive Seroreaktionen auf. (4,34,56)
Um diesen Unsicherheitsfaktor zu umgehen, suchte als erster MÜHLENS (1910) nach einem spezifischerem Nachweis.

Aber erst 1929 gelang es GAETHGENS eine Suspension von Kulturspirochäten (Stamm Reiter) mit antigener Wirksamkeit herzustellen. Dieses Spirochäten-Antigen "Palligen" wurde 1951 von GAETHGENS und FÜHNER in verbesserter Form als sog. Pallida-Antigen wieder empfohlen. Man hatte damit neben dem unspezifischen Lipoidantigen ein Antigen, das mit apathogenen Kulturspirochäten hergestellt wird. Dieser apathogene Kulturspirochätenstamm hat zumindest mit den nicht züchtbaren Treponema pallidum-Stämmen (z.B. Stamm Nichols) verschiedene gemeinsame Partialantigene. Da die Ergebnisse dieser Nachweisreaktionen nicht genau genug waren, versuchte man auch sie weiter zu verbessern. So glaubten D'ALESSANDRO, PUCCINELLI und BEKKER, innen sei eine Reindarstellung des Proteinanteils der Reiter-Treponemen gelungen und in vielen Laboratorien wurde der Reiter-Protein-Complement-Fixation- (RPCF) Test eingeführt. Doch handelt es sich bei diesem Test nicht ausschließlich um Reiter-Protein als Antigen, wie man damals annahm. Zudem gelang es de BRUIJN einen Lipopolysaccharid-Protein-Komplex als wirksame Komponente des RCPF-Antigens zu identifizieren. (39,13)

Antigene sind bei den klassischen Methoden also Phospholipoide oder Lipopolysaccharid-, Protein-Komplexe. Die Antigen-Antikörper-Komplexe werden entweder auf physikochemischen Wege (z.B. bei den Flockungsreaktionen) oder mittels Immunhämolyse (bei den Komplementbindungsreaktionen) identifiziert. Zu den letzteren sei folgendes gesagt: Da Komplement mit Antigen-Antikörper-Komplexen eine Bindung eingeht, läßt man zwei Antigen-Antikörper-Systeme um den Besitz dieses Komplements konkurrieren und schließt aus dem Komplementdefizit indirekt auf das Vorhandensein von homologen Immunaggregaten.

Die Reaktion verläuft in zwei Phasen. Zuerst gibt man zu den gesuchten Antikörpern (Patientenserum) ein geeignetes Antigen. Bei Anwesenheit des homologen Antikörpers wird dabei Komplement (aus frischem Meerschweinchenserum)

gebunden und verbraucht. Um das Komplementdefizit sichtbar zu machen, braucht man ein zweites Immunsystem. Dieses besteht z.B. aus einer Schafblutaufschwemmung als Antigen und einem spezifischen Hämolysin gegen Schafbluterythrozyten von immunisierten Kaninchen als Antikörper. Zu einer Hämolyse kommt es nur, wenn das Komplement nicht vom ersten Immunsystem gebunden wurde, also im Patientenserum keine homologen Antikörper vorhanden waren. (48,39)
Bei den technisch wesentlich einfacheren Nebenreaktionen geht es prinzipiell um folgendes: getrennt verlaufen zwei Vorgänge:

1. Extrakt- bzw. Antigenreifung
2. die eigentliche Antigen-Antikörper-Reaktion

Bei der Extraktreifung bilden sich Antigenteilchen einer bestimmten Größe und Flockungsbereitschaft. Erst das gereifte Antigen wird zum Patientenserum (Antikörper) gegeben. Unter sekundären Einflüssen des Milieus (Temperatur-Zeitfaktoren, mechanische Einflüsse) treten die entstandenen Antigen-Antikörper-Komplexe zu sichtbaren Aggregaten zusammen, die man als Trübung oder Klärung (MEINICKE), Flockung (SACHS und GEORGI, KAHN) oder Ballung (MÜLLER) bezeichnet. (48)
Daß es sich bei der KBR und bei der FR anscheinend doch um verschiedene Reagine handelt, belegt die Arbeit von NICOLAUS und Mitarb. Sie haben an Hand künstlicher serologischer Systeme Untersuchungen über Posivitätssteigerung von Komplementbindungs- und Flockungsreaktionen durchgeführt. Dabei führte eine künstliche Hypergammaglobulinämie zur Positivierung der Flockungsreaktion. Diese Tatsache würde eine Erklärung für das vermehrte Vorkommen von biologisch falsch positiven Reaktionen bei der FR geben, die als Folge einer Hypergammaglobulinämie bei Infektionskrankheiten auftreten könnten. Weiterhin stellten NICOLAUS und Mitarb. fest, daß die Posivität der KBR sich beträchtlich steigert, wenn Lipoide aus syphilitischen Seren zugefügt werden, was die Spezifität der

Lipoid-Protein-Antikörper im Syphilisserum beweist (da normale Lipoide nur in unphysiologisch hohen Dosen in geringem Maß die KBR erhöht). Dadurch, daß die Komplementbindung durch Lipoide, die Flockung aber durch Globuline beeinflußt wird, wobei jeweils die andere Methode unbeeinflußt bleibt, scheint erwiesen, daß es sich um verschiedene Reagine handelt. (41)
Im Laufe der Jahre sind allein zu den bei Lues fast immer auftretenden Lipoid-Antikörpern über 170 Nachweisreaktionen beschrieben worden, von denen sich allerdings nur ein geringer Teil als brauchbar erwies. Ein eindeutiger Beweis für das Vorliegen einer Lues sind diese Reaktionen alle nicht. Sie sind Teil einer umfassenden Allgemeinreaktion und werden daher auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen beobachtet. (25,19)

II. Besonderheiten der Meinicke-Klärungs-Reation (MKR II)

Die Lipoid-Antikörper werden mit den Reaginreaktionen nachgewiesen. Dieser Lipoid-Antikörper scheint speziell bei den Flockungsreaktionen - also auch bei der uns hier interessierenden MKR II - zur Gammaglobulinfraktion zu gehören. Das wäre eine Erklärung für das vermehrte Auftreten von biologisch falsch-positiven Reaktionen (BFR), denn eine Hypergammaglobulinämie tritt bei zahlreichen Erkrankungen auf. (41)
Viele Autoren haben diese Tatsache als nachteilig empfunden. Über die prozentuale Häufigkeit von BFR bei der MKR II schwanken die Angaben. So spricht BORGEN und Mitarb. von 1,7% gegenüber 0,3% bei der Original-WaR. VOGELSANG und Mitarb. fanden bei der MKR II 1,05% BFR gegenüber 0,97% bei der Original-WaR, 0,75% beim VDRL-Test und 0,61% der WaR mit Kardiolipin. BOROS fand bei der MKR II 1,67% BFR. (3,4)
Trotzdem wird die MKR II besonders als Suchreaktion bei Reihenuntersuchungen immer wieder empfohlen. BOROS empfiehlt sie sogar ausdrücklich in Kombination mit einer von ihm angegebenen Reaktion und hebt ihre Empfindlichkeit hervor, die jeden Vergleich mit anderen Reaktionen (Pallida-Reaktion, Kahn-Reaktion, Kardiolipin-WaR) aushalte. Zudem sei sie eine Aktivserum-Methode und sehr leicht mit den geringsten technischen Hilfsmitteln überall durchzuführen. (4,50)
RUGE hält die MKR II besonders bei Massenuntersuchungen in tropischen Ländern für sehr gut, obwohl hier mit einem vermehrten Auftreten von BFR (Malaria, Lepra, Tbc, Wurmkrankheiten) zu rechnen ist. Er fand bei seinen Untersuchungen mit einer Kombination MKR II/VDRL-Test die wenigsten BFR. (46)
Bei über 800 Leprafällen zeigte die MKR II gegenüber allen anderen Reaktionen (VDRL-Test, WaR) die geringste Zahl von positiven Ergebnissen. (20)

Nicht nur in Bezug auf das vermehrte Auftreten von BFR nimmt die MKR II eine Sonderstellung ein. Auch die Erfassungsbreite und die Empfindlichkeit dieser Reaktion sind bemerkenswert. Mit Erfassungsbreite ist hier nach FUCHS und anderen Autoren die Häufigkeit des "Anspringens" einer Reaktion, also ein qualitativer Meßwert gemeint; die Empfindlichkeit einer Reaktion stellt im Gegensatz dazu eine quantitative, exakt meßbare Größe, die Titerhöhe dar. (12)

Als erste Besonderheit der MKR II ist hier ihr Verhalten bei connataler Lues zu erwähnen. Da die Meinicke-Reagine offenbar als einzige Antikörper die Plazentaschranke nicht passieren - auch Immobilisine werden übertragen - scheint der positive Ausfall der MKR II bei Neugeborenen luischer Mütter nahezu beweisend für das Vorliegen einer Lues connata zu sein, auch wenn beim Neugeborenen keine klinischen oder röntgenologischen Lueszeichen vorhanden sind. (38)

Diese Feststellungen decken sich mit Beobachtungen von CAILLOUD und Mitarb., daß Kinder mit klinisch gesicherter Lues connata in keinem Fall eine negative MKR II aufweisen, und bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft ausreichend mit Penicillin behandelt wurden, zwar die WaR und die Citochol-Reaktion positive, die MKR II jedoch stets negative Ergebnisse zeigte. (5)

FUHRMANN weist darauf hin, Daß man ein Ergebnis mit 4-fach positiver KBR und negativer MKR II weitgehend als typisch für passiv übertragene Antikörper ansehen könne. Ursache für dieses Phänomen scheint zu sein, daß bei der MKR II ein bivalenter Antikörper nachgewiesen wird und dieser, im Gegensatz zu monovalenten Antikörpern der KBR, nicht die Plazenta passieren kann. (14)

Daher fordert MÖBIST, daß bei positivem Ausfall der Seroreaktionen des Neugeborenen die Diagnose Lues connata erst gestellt werden sollte, wenn eine 3 Monate lange, wöchentlich durchgeführte titimetrische Nachkontrolle des Kindes einen Titeranstieg bzw. eine konstante Seroaktivität be-

weist, denn passiv übertragene Reagine sind zu 91% etwa 3 Monate nach der Geburt verschwunden und Immobilisine verbleiben höchstens 6 Monate im Serum des Neugeborenen. (36)

Eine weitere Erfahrungstatsache ist es, daß bei der Syphilis des Erwachsenenalters in einem großen Prozentsatz die MKR II als erstes serologisches Zeichen einer Infektion positiv wird und daß die anderen Reagine (WaR, VDRL-Test, Kahn-Reaktion) mit einigen Tagen oder Wochen Abstand folgen. Im weiteren Verlauf einer Lues beeinträchtigt auch eine Penicillinbehandlung den diagnostischen Wert der MKR II und auch der anderen Reagin-Reaktionen in keiner Weise. Im Gegensatz dazu wird der TPI-Test - wie oben schon erwähnt - bei Luesbehandlung mit Penicillin unmöglich. (35,38,52)

Daß die MKR II eine sehr empfindliche Reaktion ist, belegte schon HRUSZEK (1937) mit einem Experiment. Er verdünnte positive Seren mit ansteigenden Mengen solcher Seren, die völlig negativ reagierten. Mit diesen"Verdünnungsreihen" setzte er in der üblichen Weise die WaR und die MKR II an, wobei sich die MKR II als empfindlicher erwies, denn sie war bei Verdünnungen noch positiv, bei denen die WaR schon ausfiel. (18)

Eine quantitative Auswertung der MKR II wurde von MEINICKE 1956 entwickelt. Zuvor einiges über die qualitative Auswertung und die Zusammensetzung der Extrakte für die MKR II.

III. Über die Zusammensetzung des MKR II-Extraktes und die Technik der MKR II bei qualitativer Serumauswertung

Die Meinicke-Klärungs-Reaktion (MKR) auf Syphilis wird mit einem Organextrakt (ursprünglich aus Pferdeherzen, heute aus Rinderherzen) vorgenommen. Im Prinzip handelt es sich bei der alten Meinicke-Klärungs-Reaktion (MKR I) und der heute gebräuchlichen MKR II um die gleichen Extrakte.
Folgendes ist über den von der Firma Meinicke-Extrakte, L.Meinicke, hergestellten, staatlich geprüften Original-Standard-Extrakt bekannt: Er enthält neben dem Organextrakt aus Rinderherzen, dessen Herstellungsverfahren geheim gehalten wird, noch Tolubalsam und einen Zusatz von Viktoriablau, der das Ablesen erleichtern soll. Bei dem Extrakt ist hervorzuheben, daß er, im Gegensatz zu allen übrigen Flockungsreaktionen kein Cholesterin enthält. Der Tolubalsam verstärkt und stabilisiert die MKR II. Der Extrakt ist so eingestellt, daß man in der Hauptserie mit einer Kochsalzlösung ohne Sodazusatz arbeitet. (28,29,31)
KRAH und Mitarb. haben versucht, ein wenig Licht in das Herstellungsverfahren für den MKR II-Extrakt zu bringen. Sie berichten über eine Methode zur Gewinnung eines Extraktes, der mit dem Original-Standard-Extrakt übereinstimmt bzw. diesen noch übertrifft: Rinderherzpulver wird mehrere Stunden im Soxhletapparat mit Äther vorextrahiert, das vorextrahierte Trockenpulver 8 Tage lang mit der 5-fachen Menge 96%igen Alkohols ausgezogen. Der filtrierte Extrakt wird mit 10% Tolubalsam versetzt. Nach 24 Stunden wird der Extrakt filtriert und mit der 4-fachen Menge 96%igen Alkohols verdünnt, dann läßt man ihn mehrere Monate reifen. Danach wird er mit einer auszuprobierenden Menge Cholesterin (1%ige Lösung) verstärkt. Die Forderung der Cholesterinfreiheit ist also nicht erfüllt. (24)
Meinicke, K. und Mitarb. haben versucht, Kardiolipin in die MKR II einzubauen, ohne dabei die Technik der alten

MKR II zu ändern. Sie stellten dazu einen Extrakt aus 0,01125% Kardiolipin, 0,028% Lecithin und 1,4% Tolubalsam her und konnten damit die gleichen Ergebnisse wie mit dem Original-Standard-Extrakt erreichen. Die Empfindlichkeit der Kardiolipin-MKR II sei sogar in einigen Fällen größer gewesen, als die MKR II mit ungereinigtem Lipoid-rinderherzextrakt. (31)

Uber die Technik der MKR II bei qualitativer Serumauswertung ist im einzelnen folgendes zu sagen: Sie wird in Reagenzröhrchen von 8 cm Länge und 1 cm lichter Weite angesetzt. Man arbeitet mit zwei Versuchsserien, einer Hauptserie mit 0,2 ccm Serum und einer zweiten Serie mit 0,1 ccm. Für die erste Serie, die Hauptserie, wird eine Extraktverdünnung benützt, die mit 3,5%iger Kochsalzlösung (Natrium chloratum pro analysi) ohne Sodazusatz bereitet ist, für die zweite eine solche, bei der die 3,5%ige Kochsalzlösung 0,01% Soda (Natrium carbonatum anhydricum) enthält. Der Sodazusatz ist nötig, da bei überstark positiven Seren die Versuchsbedingungen nicht mehr optimal sind und es deshalb fälschlicherweise zu negativen Ergebnissen kommen könnte.

Um die Extraktverdünnung herzustellen, werden 1 ccm des Standard-Extraktes und 10 ccm der betreffenden Kochsalzlösung (bzw. entsprechende größere Mengen der beiden Reagenzien) getrennt im Wasserbad von ca. 57°C auf 55 - 56°C erwärmt. Die richtige Temperatur ist erreicht, wenn ein Thermometer in einem mit Wasser gefüllten Kontrollröhrchen, das man gleichzeitig mit den Reagenzröhrchen in das Wasserbad gestellt hat, die Temperatur von 55 - 56°C anzeigt, was meist nach ca. 5 Minuten der Fall ist. Das Wasser des Wasserbades soll den Flüssigkeitsspiegel der Kochsalzlösung etwas übersteigen, um eine gleichmäßige Erwärmung zu garantieren.

Nach der Erwärmung werden die betreffende Kochsalzlösung und der Extrakt schnell miteinander gemischt. Man erhält eine milchig-trübe Flüssigkeit mit bläulichem Farbton. Die mit der sodahaltigen Kochsalzlösung bereitete Ver-

dünnung für die zweite Versuchsserie pipetiert man sofort in die Serumröhrchen ein. Die Verdünnung für die erste Serie dagegen stellt man noch einmal für genau 2 Minuten zum Nachreifen in das Wasserbad zurück und pipetiert sie erst dann ein. In alle Versuchsröhrchen gibt man zu den vorher einpipetierten Seren je 0,5 ccm der betreffenden Extraktverdünnung und schüttelt nach dem Einpipetieren die Versuchsgestelle gut durch. Das Ablesen der Reaktion kann auf verschiedene Weise erfolgen, entweder als Klärungs- (16 -20 Stunden stehen lassen) oder als Flockungs-Reaktion (Ablesen nach einer bis zwei Stunden mit Hilfe einer Lupe).

Die Klärungsreaktion soll hier genauer beschrieben werden: Die Versuchsröhrchen bleiben 16 - 20 Stunden (nicht länger) bei Zimmertemperatur von 20°C stehen. Dann liest man die Reaktion ab, indem man vor einem hellen Fenster durch die Flüssigkeit in den Versuchsröhrchen hindurchzusehen versucht. Bei negativen Reaktionen ist die Flüssigkeit noch ebenso undurchsichtig wie nach Ansetzen des Versuchs. Bei positiven Reaktionen ist durch die erfolgte Flockung eine mehr oder weniger vollkommene Durchsichtigkeit der Flüssigkeit eingetreten (Klärung). Bei schwach positiven Reaktionen ist die Klärung im ersten Versuchsröhrchen unvollkommen, im zweiten gar nicht zu sehen. Bei mittelstarken Reaktionen ist das erste Röhrchen vollkommen geklärt, das zweite nicht oder unvollkommen. Vollkommene Klärung in beiden Röhrchen zeigt stark positive Reaktionsausfälle an. Ein besonderes Phänomen sind die überstark positiven Reaktionen, hier ist nur das zweite Röhrchen geklärt, das erste dagegen nicht oder nur in geringem Grade. Dieses Verhalten wird als Zonenphänomen bezeichnet. (29)
In Anlehnung an ein Schema von SCHNEEWEISS kommen die serologischen Ableseergebnisse der qualitativen MKR II folgendermaßen zustande:

(-) = negativ — milchige Trübung mit knöpfchenförmigem Bodensatz

+;+	= zweifelhaft	beginnende bis geringe Klärung, geringer Bodensatz
++	= positiv	mittelstarke Klärung (mäßiger Bodensatz)
+++		bis vollständige Klärung mit kräftigem
++++		Bodensatz (50)

IV. Die quantitative Meinicke-Klärungs-Reaktion (MKR II)

Nach Einführung des Penicillins in die Therapie der Lues war man bemüht, ein möglichst genaues Urteil über den Wert dieses neuen Therapeutikums zu gewinnen. Man begann - zuerst in den USA - quantitative Serumauswertungen routinemäßig auszuführen. Es gab lange keine in Deutschland entwickelte Technik zur titimetrischen Auswertung von Seren. Beim Zonenphänomen und für die Beurteilung eines Behandlungserfolges vor allem bei Lues latens und anderer Spätlues ist eine regelmäßige Titerbestimmung aber unbedingt notwendig, denn nur qualitativ ausgewertete Seren bleiben hier oft jahrelang positiv (von + bis ++++) und ein Therapieerfolg ist aus den Serokontrollen nicht zu entnehmen. (33,47)
Durch das Ansetzen der MKR II in zwei Versuchsröhrchen hatte E.MEINICKE seine Klärungsreaktion von vornherein grob quantitativ gestaltet. Durch den Sodazusatz in der zweiten Serie seiner MKR II gelang es ihm, Zonenphänomene zu erkennen. Titerbestimmungen waren waren mit der Originalmethode nicht möglich. (28,33)
Aufbauend auf dem oben erwähnten Experiment von HRUSZEK - dieser verdünnte luische Seren mit Serum von nicht luisch erkrankten Patienten - entwickelte K.MEINICKE 1956 eine Metnode, die eine exakte quantitative Auswertung ermöglichte. Dazu stellte er eine Verdünnungsflüssigkeit her, die gepuffert war und sich wie folgt zusammensetzte: KH_2PO_4 = 0,8715 g; Na_2HPO_4 = 4,7980 g; NaCl = 1,25 g; $HgCl_2$ = 0,0625 g; p_H = 7,4. Mit dieser Pufferlösung zeigte die MKR II nicht die Nachteile der bisher benutzten Kahn-Reaktion mit ihrer großen Labilität des Kolloidsystems, und der technisch viel diffizileren und schlechter reproduzierbaren quantitativen KBR war sie auch überlegen. Diese Überlegenheit war durch den $HgCl_2$-zusatz bedingt, denn durch ihn gelang es, bei Verdünnungen über 1 : 32 keine unspezifischen Klärungen mehr zu erhalten. (18,33)

Die Technik der quantitativen MKR II ist folgende: Man pipetiert von der beschriebenen Pufferlösung je 0,2 ccm in einer Reihe von 8 oder 10 Röhrchen. Dann gibt man in das erste Röhrchen zusätzlich 0,2 ccm aktives Patientenserum, mischt gründlich durch (mehrmaliges Aufziehen der Flüssigkeit mit der Pipette) und pipetiert nun 0,2 ccm des verdünnten Serums in das zweite Röhrchen. Hier mischt man wieder gründlich durch und pipetiert 0,2 ccm in das dritte Röhrchen usw. bis zum letzten Röhrchen der Versuchsreihe. Das Serum ist also im Röhrchen II noch halb so konzentriert wie im Röhrchen I. So wird eine Verdünnungsreihe des Patientenserums von 1:2 bis 1:256 bzw. bei 10 Röhrchen bis 1:1024 hergestellt. Anschließend wird dann mit jedem Röhrchen die MKR II (Extraktverdünnung ohne Sodazusatz) angesetzt. Das geschieht wie oben beschrieben; zu jedem Röhrchen gibt man 0,5 ccm Extraktverdünnung und liest die Reaktion nach 18 Stunden ab. Das letzte vollständig geklärte Röhrchen gibt den Meinicke-Titer (MT) an; zeigen also z.B. die ersten 5 Röhrchen (mit den Verdünnungen 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 und 1:32) eine einwandfreie Klärungsreaktion, so haben wir einen MT von 1:32. (25,33)

V. Über das Titerverhalten der Reaginreaktionen nach Behandlung von Lues, Luesreinfektion, Luesrezidiv

a) Ergebnisse anderer Autoren

Wenn auch die quantitative Reaginbestimmung in ihrer Bedeutung immer wieder bezweifelt wird - Autoren wie BOLGERT und Mitarb. halten sie für wertlos, weil die Reagintiter ihrer Meinung nach sehr unbeständig sind - zweifeln doch heute die meisten Autoren nicht mehr an ihrem Wert. Hervorgehoben wird immer wieder die Möglichkeit einer subtilen Beobachtung des Behandlungseffekts. (2,47)
Dieser Titerabfall bzw. das Negativwerden der Reaginreaktion nach Behandlung mit Penicillin wurde schon in vielen Arbeiten beschrieben. Die Beobachtungen, welche Zeit vergeht, bis nach Behandlung einer Frühlues (L.I oder L.II) die Reaginreaktionen negativ werden, sind recht verschieden. Nach TZANCK beträgt die Zeit bei primärer Lues im Mittel 45 Tage, bei sekundärer Lues im Mittel 69 Tage. Der Zeitabschnitt schwanke zwischen 11 und 147 Tagen. Manche Autoren geben sogar eine Zeit von 8 Monaten und mehreren Jahren an (SEVIN 1951, CAMPOS 1953). Auch SCHNEEWEISS gibt halbschematisch die Verhältnisse ähnlich wieder:

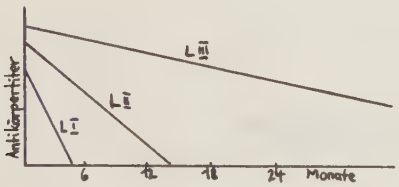

Abb.1: Therapiebeginn und Antikörperverlauf

Danach werden primäre Luesfälle nach Penicillinbehandlung innerhalb der ersten 6 Monate in ihren Reaginreaktionen

stets negativ. Bei sekundärer Lues bleiben die Seroreaktionen schon 15 Monate lang positiv und bei Spätlues eine unbestimmte Zeit. ROSPISIL und Mitarb. geben nicht so hohe Werte an, ihrer Meinung nach verschwinden die Reagine bei L.I und L.II innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Behandlung oder früher. (6,45,48,51)

Zudem sind folgende Tatsachen über das Verhalten der Reagintiter interessant zu erwähnen:

1. Aus dem Titerverhalten während des ersten Jahres nach Abschluß der Penicillinbehandlung können Rückschlüsse auf mögliche Rezidive gezogen werden. Bleibt der Titer die ersten 6 Monate unverändert oder steigt er wieder an, so kommt es später mit großer Wahrscheinlichkeit zu einem klinischen Rezidiv. (17)
2. Je später der Behandlungsbeginn bei einer luischen Erkrankung, desto öfter verbleibt auch nach ausreichender Therapie eine serologische "Narbe". Der Titersturz nach Behandlung ist so charakteristisch, daß man von ihm auf das Alter der Infektion schließen kann. Bei einer Lues latens, die in wenigen Wochen oder Monaten keinen Reagintiter mehr zeigt, handelt es sich wahrscheinlich um eine frühlatente Form. Bei spätlatenter Lues hat die Therapie lediglich die Reduktion der Reagintiter zur Folge, der Patient bleibt seropositiv. MOORE und MOHR geben diese Tatsache in einem Schema folgendermaßen wieder:

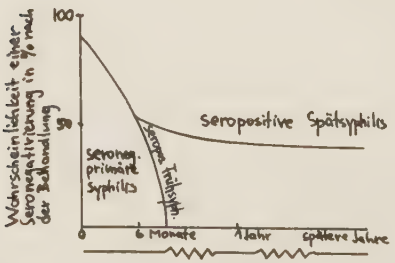

Abb.2: Verhalten der Seroreaktionen nach behandelter Syphilis

Erfolgt die Behandlung innerhalb der ersten Monate nach Infektion, so besteht noch über 50% Wahrscheinlichkeit, daß der Patient völlig seronegativ wird. Schon bei einem Behandlungsbeginn etwa 7 - 8 Monate nach Infektion ist die Wahrscheinlichkeit praktisch gleich Null. (7,9,37,45,46,53)

3. "Seroresistenz" nach einer Therapie zeigt nicht unbedingt das Fortbestehen einer luischen Erkrankung an und ist keineswegs Anzeichen für eine unzureichende Behandlung. Die Therapie braucht also nicht laufend fortgesetzt zu werden, wenn schon nach der ersten Injektionsfolge der Titer deutlich gesunken ist (dazu ist aber mindestens eine Serokontrolle etwa 4 Wochen nach Behandlungsschluß nötig). SCHIRREN konnte zeigen, daß der Titerabfall nach einer wie nach 6 Penicillinbehandlungen (zu je 15 Mill. I.E.) in völlig gleicher Weise erfolgt. (9,47)
4. Was man früher (zu Beginn der Penicillinära) häufig für Serorezidive hielt, waren meistens Reinfektionen. Der Titerabfall bei einer Erstinfektion ist rascher als bei einer Reinfektion. (10)

VI. Statistische Auswertung der in der Zeit von 1965 - 69 an der Dermatologischen Universitäts-klinik München behandelten Luespatienten

a) Material und Methode

Es wurde die Ambulanzkartei der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München nach Syphiliserkrankten durchsucht. Die Zahl der in der Arbeit berücksichtigten Patienten ist nicht identisch mit der Gesamtzahl der Lueserkrankten, die ambulant behandelt wurden. In die Statistik aufgenommen wurden nur Krankengeschichten, deren serologische Ergebnisse alle aus dem gleichen Labor stammten - d.h. aus dem Labor der Hautklinik - und bei denen mindestens ein serologischer Befund vor und einer nach der Behandlung vorlag. Erfaßt wurden alle Patienten aus der Zeit von Januar 1965 bis einschließlich März 1969.

Folgende Patientengruppen konnten nicht berücksichtigt werden:

1. auswärts vorbehandelte oder unzureichend behandelte Patienten,
2. Patienten, bei denen vor der Behandlung keine Serumuntersuchung gemacht worden ist, bzw. diese vorliegende Serumauswertung nicht aus dem gleichen Labor stammte wie die Kontrolluntersuchungen,
3. Patienten, die außerhalb der Klinik, z.B. bei einem Facharzt, weiterbehandelt wurden und die dann nachher zur Serokontrolle nicht in die Klinik kamen.

Auch die übrigen Krankenblätter mußten noch einige Voraussetzungen erfüllen, denn eine einheitliche Therapie mit einer oder mehreren Penicillininjektionsfolgen war Bedingung. Es schieden also weiterhin aus:

a) Patienten, die erst mit einigen Injektionen Penicillin und dann wegen Penicillinunverträglichkeit mit Tetracyclin oder einem anderen Antibiotikum

weiterbehandelt wurden,

b) Patienten, die von vornherein ein anderes Antibiotikum als Penicillin bekamen (z.B. weil eine Penicillinunverträglichkeit bekannt war),

c) Patienten, die Penicillininjektionen ablehnten und mit Tabletten behandelt wurden.

Für die Behandlung wurden folgende Medikamente benutzt:

1. Megacillin ^{R}-Spritzampullen der Firma Grünenthal
   Inhalt einer Spritzampulle: 1 000 000 I.E. Clemizol-Penicillin (=1-p-Chlorbenzyl-2-pyrrolidyl--methyl-benzimidazol-Penicillin-G) + 40mg Lidocain-Hydrochlorid.
2. Hormocillin ^{R}-Bipule ^{R} der Firma Hormochemie
   Inhalt einer Bipule: 1 000 000 I.E. Penicillin (75% Procain-Penicillin-G) und 25%Penicillin-G--Natrium).
3. N-Pc"ol"-Manole ^{R} von Höchst
   Inhalt je Manole: 600 000 I.E. Procain-Penicillin in öliger Suspension.
4. Tardocillin ^{R}-comp. der Firma Bayer
   Inhalt einer Ampulle: 600 000 I.E. Penicillin (300 000 I.E. Dibenzyl-äthylen-diamin-di--Penicillin-G und 300 000 I.E. Procain--Penicillin-G)

Im serologischen Labor der Hautklinik wurde nur die MKR II quantitativ ausgewertet. Die serologischen Titer vor und nach der Behandlung wurden tabellarisch registriert. Dabei wurden auch Reaktionsausfälle ausgewertet, die bei Verdünnung des Patientenserums keine Reaktion mehr ergaben, sondern nur in unverdünntem Zustand mit einer unterschiedlich starken Klärung reagierten ($\pm$ bis ++++). Diese Ergebnisse sind eine Ergänzung des serologischen Gesamtbildes.

Je nach Art des verwendeten Penicillinpräparates, wurden in die serologischen Verlaufskurven verschiedene Zeichen eingesetzt. So war es möglich, die serologischen Verläufe

zu den verwendeten Penicillinpräparaten in Bezug zu setzen.
Eines der oben genannten Medikamente (meistens Megacillin ^{R}) wurde - von Ausnahmen abgesehen - regelmäßig dreimal in der Woche injiziert, sodaß zwischen den einzelnen Injektionen entweder 48 Stunden oder über ein Wochenende etwa 72 Stunden lagen, (diese Stundenzahl wird stets recht genau eingehalten, da die Ambulanz nur in den Vormittagsstunden zwischen 8 und 11 Uhr Sprechstunde hat). Im Rahmen einer vollständigen Behandlung erhielten die Patienten jeweils 15-18 Mill.I.E. Penicillin, verteilt über einen Zeitraum von 5-6 Wochen.
Nach der ersten Injektionsfolge wurde oft in mehrwöchigem Abstand eine zweite und eine dritte durchgeführt.
Nach SCHIRREN (47) sind diese Wiederholungen der Behandlung ohne Bedeutung für das Titerverhalten. In dieser Arbeit wurde nicht berücksichtigt, ob einer einmal durchgeführten Behandlung nach obigen Schema eine zweite oder gar dritte Behandlung gefolgt ist.

b) Serologische Titer vor Behandlungsbeginn

Insgesamt entsprachen 260 Krankengeschichten den oben genannten Voraussetzungen. Wieviele Patienten in den einzelnen Luesstadien mit welchem Titer zur Beobachtung kamen, zeigt die folgende Abb.3.

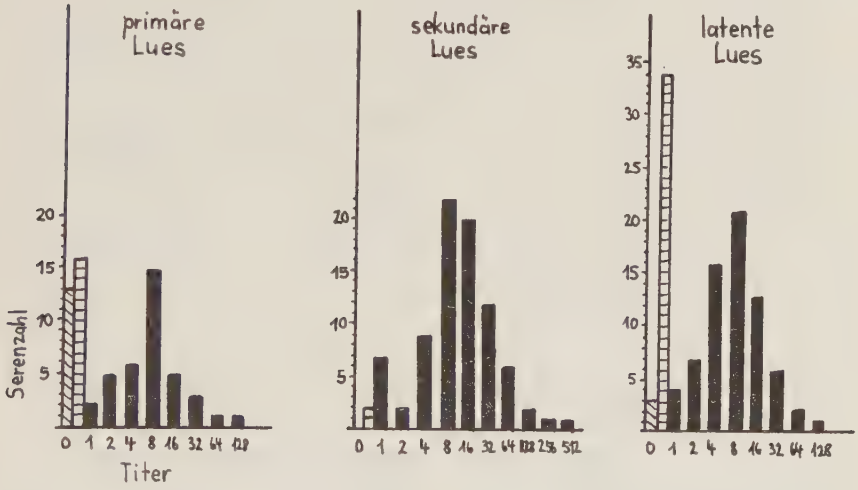

Abb.3: Titer der Meinicke-Klärungs-Reaktion (MKR II) vor Behandlung der Lues in den einzelnen Krankheitsstadien. Die Säulen mit schräger Streifung zeigen die Anzahl der Seren ohne Klärung. Die Säulen mit Parallelstreifung zeigen die Anzahl der Seren mit unterschiedlich starker Klärung (+ bis +++). Die schwarzen Säulen zeigen die Anzahl der Seren mit den Titern 1 bis 512.

Zur Behandlung kamen 67 Patienten mit primärer Lues, 84 Patienten mit sekundärer Lues und 109 mit einer Lues latens.

Von den 67 an primärer Lues erkrankten Patienten hatten 29, das sind 43% einen Titer unter 1. Bei den übrigen Patienten, die einen Titer über 1 zeigten, war die Gruppe mit dem

Titer 8 - das waren 15 Patienten - die größte. Von 67 Patienten hatten 22% den Titer 8.
Von den 84 an sekundärer Lues erkrankten Patienten hatten 2 einen Titer unter 1. Bei den übrigen Patienten, die einen Titer 1 und über 1 zeigten, war die Gruppe mit dem Titer 8 - das waren 22 Patienten - die größte. Die Gruppe mit dem Titer 16 zählte 20 Patienten. Die Hälfte der Patienten mit einer sekundären Lues zeigte vor der Behandlung also einen Titer von 8 oder 16. Von 84 Patienten hatten 26% den Titer 8.
Von den 109 an Lues latens erkrankten Patienten hatten 37 einen Titer unter 1. Bei den übrigen, die einen Titer 1 und über 1 zeigten, war die Gruppe mit dem Titer 8 - das waren 21 Patienten - die größte. Den Titer 4 hatten als zweitstärkste Gruppe 16 Patienten. Von 109 Patienten hatten hier 19% den Titer 8.
Vergleicht man die Titer in den einzelnen Luesstadien vor der Behandlung und läßt dabei alle Seren weg, die nur eine schwache oder gar keine Klärung zeigten, so ergeben sich ähnliche Verhältnisse. Die Gruppe mit dem Titer 8 ist jetzt prozentual noch stärker. Bei primärer Lues haben 39% den Titer 8, bei sekundärer Lues sind es 27% und bei Lues latens 29%.

Die Abb.4 zeigt wieviele Patienten welche Penicillinpräparate erhielten.

	L.I		L.II	L.latens	
	seroneg.	seropos.		Titer ≧ 1	Titer < 1
Megacillin	5	31+1R/R	52+5R/R	62	25
Hormocillin	7	18	20	6	7
Tardocillin		3	2+1R/R	1	2
N-pc-"ol"	1	1	4	3	3
Insgesamt	13	54	84	72	37

Abb.4: Anzahl der Patienten, die in den einzelnen Luesstadien mit Penicillin behandelt wurden. R/R steht für Patienten mit einer Luesreinfektion oder eines Rezidivs.

c) Serologische Titer nach der Behandlung

aa) bei p r i m ä r e r L u e s

Von 67 Patienten mit primärer Lues wurden die Krankengeschichten ausgewertet. 13 von ihnen waren vor der Behandlung in der MKR II seronegativ und blieben es auch nach der Behandlung. Die übrigen 54 waren vor Behandlungsbeginn bis zu einem Titer von 128 seropositiv. Abb.3 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Titer. Es fällt auf, daß die größte Zahl der Seren nur mit einer leichten Klärung oder bereits bei einem Titer 8 positiv reagierte.

Die Serokontrollen im 1.,2. und 3.wie vom 4.bis 6.Monat nach Behandlungsbeginn zeigten folgendes Verhalten der Seren:

Die Mehrzahl der untersuchten Seren reagierte in der MKR II im 1.Monat nach Behandlungsbeginn bereits negativ. Die Zahl der vorliegenden Befunde ist allerdings sehr klein (Abb.5a).

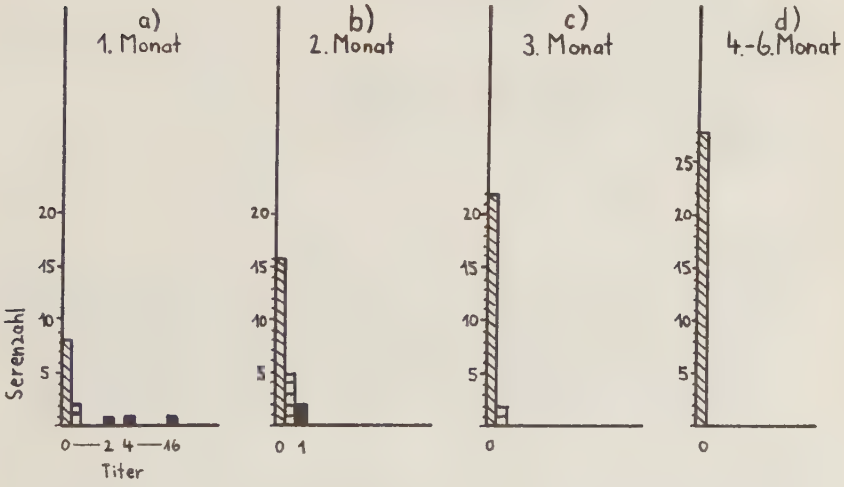

Abb.5: Titer der Meinicke-Klärungs-Reaktion (MKR II) nach Behandlungsbeginn einer primären Lues a)im 1.Monat, b) im 2.Monat, c) im 3.Monat und d) im 4.-6.Monat. Zeichenerklärung wie Abb.3.

Im zweiten Monat nach Behandlungsbeginn zeigten 16 von 23 Seren keine Klärung mehr in der MKR II. Die übrigen 7 Seren wiesen eine Klärung von ± bis ++++ auf (Abb.5b).
Im dritten Kontrollmonat zeigten nur noch zwei Seren eine mittelstarke Klärung (Abb.5c).
In den späteren Monaten fanden sich nur noch negative Reaktionsausfälle (Abb.5d).

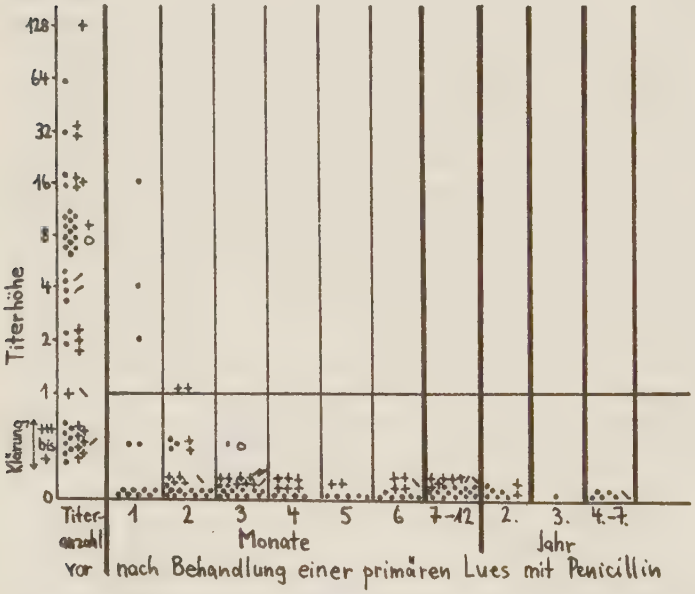

Abb.6: Reaktionsausfälle der Meiniche-Klärungs-Reaktion vor und nach Behandlung einer primären Lues mit Megacillin (·), Hormocillin (+), Tardocillin (/), N-pc-"ol" (\) und nach Behandlung einer Reinfektion bzw. eines Rezidivs (o). In dem Bereich zwischen Titer 1 und 0 wurden in einer weiteren Gruppe alle Seren zusammengefaßt, die eine mehr oder weniger starke Klärung zeigten (+++ bis +).

Abb. 5d zeigt nur die Seren, die vom 4. bis zum 6.Monat nach Behandlungsbeginn vorlagen. In der Zeit nach dem 6.Monat bis 7 Jahre nach Behandlungsbeginn wurden noch 43 Seren

untersucht, und sie alle reagierten negativ in der MKR II. In der Abb.5 sind diese Seren nicht erfaßt.
Die Abb. 6 gibt die einzelnen erhobenen Befunde wieder. Ist ein Patient z.B. mit Megacillin behandelt worden, so wurden sämtliche Serumkontrollergebnisse seines Behandlungsprotokolles mit dem gleichen Zeichen in die Abb.6 eingetragen. Das gleiche gilt für die späteren Abbildungen 10, 11a, 11b, 14a und 14b.

bb) bei s e k u n d ä r e r L u e s

Von 84 Patienten mit sekundärer Lues wurden die Krankengeschichten ausgewertet. Keiner von ihnen war vor der Behandlung in der MKR II seronegativ. Zwei Patienten zeigten nur eine schwache Klärung. Die übrigen 82 waren vor Behandlungsbeginn bis zu einem Titer von 512 seropositiv. Abb.3 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Titer vor Behandlungsbeginn.

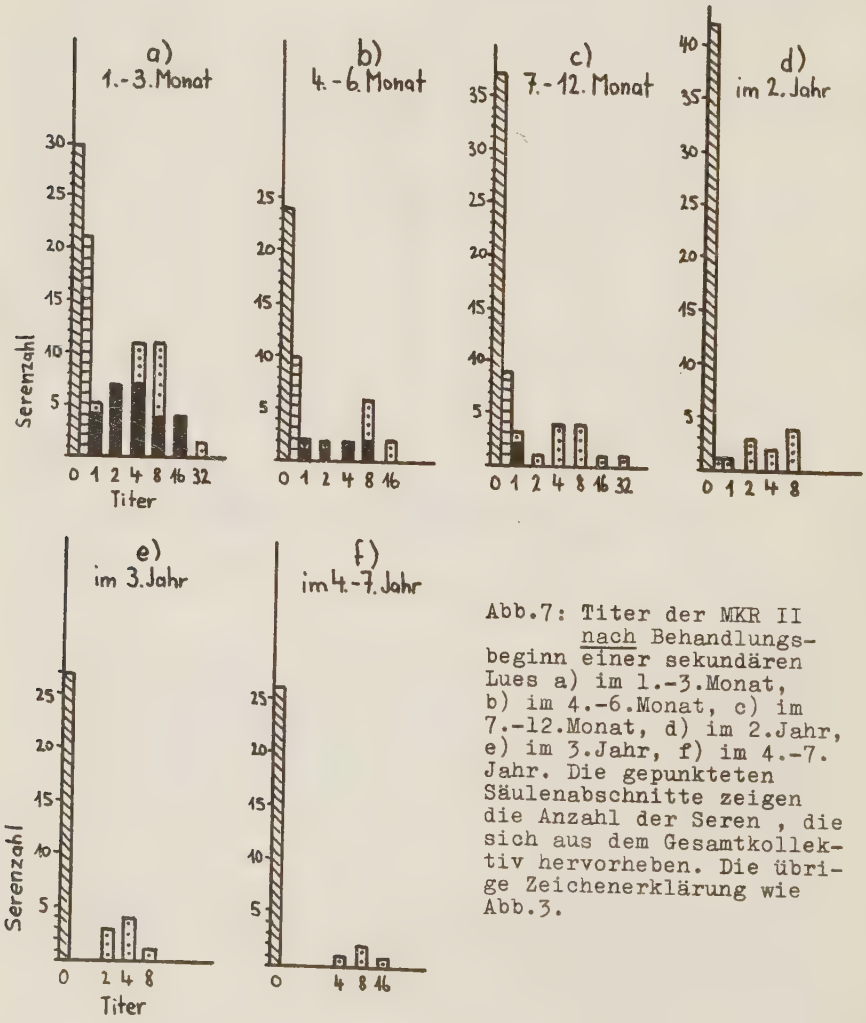

Abb.7: Titer der MKR II nach Behandlungsbeginn einer sekundären Lues a) im 1.-3.Monat, b) im 4.-6.Monat, c) im 7.-12.Monat, d) im 2.Jahr, e) im 3.Jahr, f) im 4.-7. Jahr. Die gepunkteten Säulenabschnitte zeigen die Anzahl der Seren , die sich aus dem Gesamtkollektiv hervorheben. Die übrige Zeichenerklärung wie Abb.3.

Die Serokontrollen im 1.-3.Monat, 4.-6.Monat, 7.-12. Monat, im 2.Jahr, im 3.Jahr und im 4.-7.Jahr ergaben folgendes Bild des Titerverhaltens der MKR II nach Behandlungsbeginn einer sekundären Lues:

Die Negativierung der Seren geht langsamer als bei primärer Lues. In den ersten drei Monaten nach Behandlungsbeginn werden 33% der untersuchten Seren in der MKR II negativ - bei primärer Lues 90% -(Abb.7a). Im zweiten Vierteljahr waren 50% der untersuchten Seren negativ - bei primärer Lues 100% - (Abb.7b). Im zweiten Halbjahr wurden 62% und im zweiten Beobachtungsjahr 79% in der MKR II negativ (Abb.7c und 7d).

Auffallend ist, daß auch im dritten und in den folgenden Jahren noch einige Seren beständig mehr oder weniger hohe Titerwerte zeigen (Abb.7e und 7f).

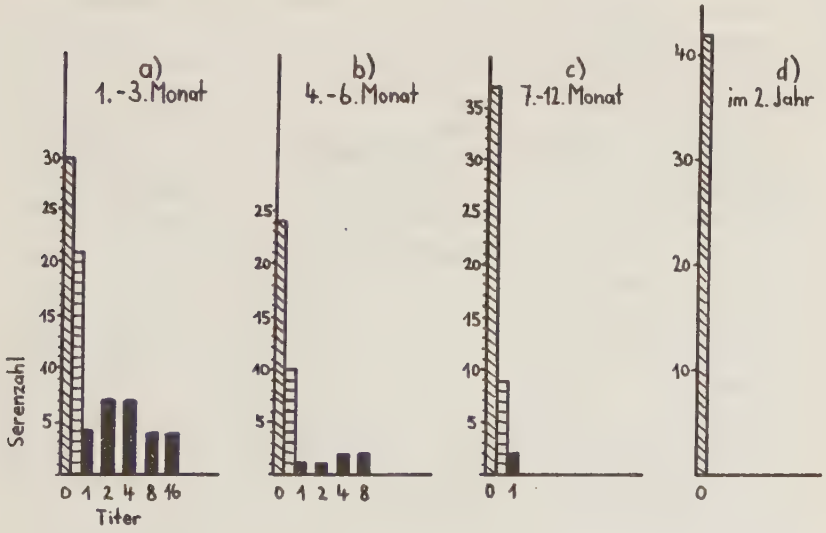

Abb.8: Titer der Meinicke-Klärungs-Reaktion (MKR II) nach Behandlungsbeginn einer sekundären Lues a)im 1.-3. Monat, b)im 4.-6.Monat, c)im 7.-12.Monat, d) im 2. Jahr. Ausgenommen wurden alle oben erwähnten auffälligen serologischen Titerverläufe, die gesondert abgehandelt werden.

Da dieses Serenverhalten nur bei 13 Patienten zu beobachten war, lag es nahe, diese Gruppe von den übrigen 71 Patienten zu trennen und beide Gruppen getrennt zu betrachten. Die Serokontrollen der großen Gruppe im 1.-3.Monat, 4.-6.Monat, 7.-12.Monat und im zweiten Jahr nach Behandlungsbeginn einer sekundären Lues ergaben jetzt folgendes Bild (Abb.8):

In den ersten drei Monaten werden 39% (vorher 33%), im zweiten Vierteljahr 60% (vorher 50%), im zweiten Halbjahr 77% (vorher 62%) der Seren in der MKR II negativ.

Im zweiten Kontrolljahr nach Behandlungsbeginn sind 100% (vorher 77%) in der MKR II negativ. Das gleiche erreicht man bei Behandlung von primärer Lues schon im zweiten Vierteljahr nach Behandlungsbeginn (vergleiche die Abb.5 und 8).

Die in den folgenden Jahren bis zum 7-ten Jahr nach Behandlungsbeginn untersuchten Seren, es waren noch insgesamt 53, waren ebenfalls alle negativ in der MKR II. Sie sind in der Abb.8 nicht berücksichtigt.

Auffällige serologische Titerverläufe

13 Patienten mit einer sekundären Lues heben sich durch zwei Tatsachen von den übrigen 71 ab:

1. Sie zeigen nach der Behandlung beständig hochbleibende Titer.
2. Die Mehrzahl der 13 Patienten wurde mit Hormocillin behandelt.

Vor der Behandlung heben sich die Seren dieser 13 Patienten nicht aus dem Titerkollektiv hervor. Wie bei den übrigen 71 überwiegt auch hier die Zahl der Titer 8 (3 Patienten) und 16 (6 Patienten). Auf Abb.3 sind sie deshalb nicht hervorgehoben.

Nach der Behandlung ist hier die Neigung zur Negativierung in der MKR II kaum vorhanden. Abb.9 zeigt das deutlich. Selbst im zweiten Jahr haben noch 10 ausgewertete Seren mehr oder weniger hohe Titerwerte. Die Anzahl der Seren

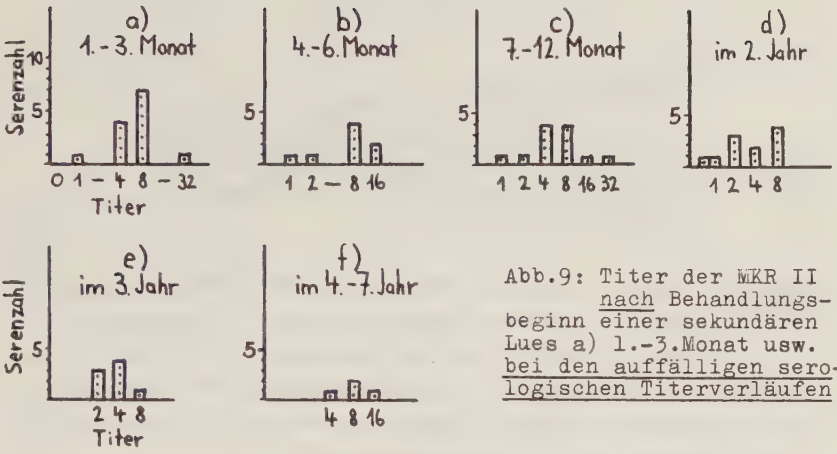

Abb.9: Titer der MKR II nach Behandlungsbeginn einer sekundären Lues a) 1.-3.Monat usw. bei den auffälligen serologischen Titerverläufen

in dem späteren Beobachtungszeitraum entspricht nicht mehr der Patientenzahl, denn nicht jeder Patient kam nach zwei und mehr Jahren noch regelmäßig zu Serokontrollen. Bemerkenswert ist allein die Tatsache, daß es überhaupt nach dieser Zeit noch Seren gibt, die mehr oder weniger hohe Titerwerte aufweisen.

Hier die Behandlungsprotokolle dieser 13 Patienten im einzelnen:

Patient 1: Rosemarie K., Ambulanznummer 201135/68, 27 Jahre, ist in allen Seroreaktionen positiv, der TPI-Test, der vor der Behandlung mehrmals negativ oder zweifelhaft ausfiel, wurde gemacht, weil jegliche klinische Zeichen einer Erkrankung fehlten. Die Therapie erfolgte mit Megacillin (2 Behandlungen mit 15 Mill.I.E. und eine Behandlung mit 10 Mill.I.E.).

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 2	5	8	10	48	63
MKR II	1:8	1:8	1:8	1:4	1:8	1:8	1:4
Citochol	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
WaR	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
SER	–	++	++	+/++	+	++	–

Patient 2: Maria W., Ambulanznummer 230341/68, 25 Jahre, wurde anfangs mit Megacillin behandelt, 2 Jahre später folgte eine Sicherheitsbehandlung mit dem gleichen Präparat.

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 2	3	6	10	14	16	22	24	28
MKR II	1:8	1:8	1:8	1:8	1:8	1:2	1:4	1:2	1:4	1:2
Citochol	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
WaR	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
SER	+++	+++	+++	+++	++	+++	-	+	-	+

Patient 3: Irmgard G., Ambulanznummer 190920/68, 47 Jahre, wurde mit Megacillin (17 Mill.I.E.) behandelt. Die Injektionsfolge wies einige Unregelmäßigkeiten auf: 1,2-3---4----5-6--7-8-9--10-11-12--13-14----15---16--17 (Zahl ≙ Injektion; - ≙ Tag zwischen den Injektionen; Komma ≙ zwischen den Injektionen kein Tag Pause).

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 4	8
MKR II	1:16	1:16	1:8
Citochol	+++	+++	+++
WaR	+++	+++	+++
SER	+++	+++	+++

Patient 4: Dagmar M., Ambulanznummer 231139/68, 28 Jahre, hat rötliche knotige Effloreszenzen im Gesicht und an den Armen. Die Therapie erfolgte mit Megacillin (18 Mill.I.E.). Die Injektionsfolge war unregelmäßig: 1?2--3----4-5--6-7-8--9-10-11--12-13,14---15-16-17--18 (Zeichenerklärung siehe Patient 3).

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 3	8	13	27
MKR II	1:16	1:4	1:4	1:2	1:4
Citochol	+++	+++	+++	+++	+++
WaR	+++	+++	+++	+++	+++
SER	+++	+++	+++	+++	+++
TPI	+				

Patient 5: Erika R., Ambulanznummer 210542/68, 25 Jahre, hat an beiden Unterarmen einzelne Papeln. Die Therapie

erfolgte mit Megacillin (18 Mill.I.E.). Die Injektionsfolge hat auch hier geringe Unregelmäßigkeiten aufzuweisen: 1----2-3-4--5-6------7-8--9-10-11--12-13-14--15-16-17--18 (Zeichenerklärung siehe Patient 3). Die Lücke zwischen Injektion 1 und 2 entstand durch Herxheimerreaktion.

	Serumuntersuchungen vor	u. 11	x-Monate nach Behandlungsbeginn
MKR II	1:16	1:8	
Citochol	++++	++++	
WaR	++++	++++	
SER	++++	++++	

Im 10.Monat nach Behandlungsbeginn wurde die Patientin von einem Kind entbunden. Es hatte vor und nach einer Sicherheitsbehandlung die folgende Serologie: Kardiolipin-WaR ++++, MKR II +, SER ++++. Klinische oder röntgenologische Zeichen einer Lues connata waren nicht vorhanden.

Patient 6: Günter H., Ambulanznummer 101137/68, 23 Jahre, hatte ein Exanthem am ganzen Körper. Schon vor 3 Jahren war eine positive Serologie mit einem Meinicke-Titer 1:4 festgestellt worden. Warum der Patient damals nicht behandelt wurde, ist dem Protokoll nicht zu entnehmen. Die Therapie erfolgte mit 12 Injektionen Hormocillin. Über die Injektionsfolge ist nichts genaues bekannt, weil der Hausarzt die Behandlung durchführte.

	Serumuntersuchungen vor	u. 4	x-Monate nach Behandlungsbeginn 31	33	36
MKR II	1:32	++++	1:2	1:4	1:4
Citochol	++++	++++	++++	++++	++++
WaR	++++	++++	++++	++++	++++
SER	++++	++++	++++	++++	++++
TPI			+		

Patient 7: Josef S., Ambulanznummer 050996/68, 70 Jahre, hatte vor 45 Jahren eine Gonorrhoe, von einer luischen Infektion war ihm nichts bekannt. Die Therapie erfolgte mit Hormocillin (15 Mill.I.E. und ein Jahr später noch einmal 10 Mill.I.E.). Die erste Injektionsfolge war völlig

regelmäßig, die zweite etwas unregelmäßig.

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 3	9	12	15	21	29	38
MKR II	1:128	1:16	1:32	1:8	1:8	1:8	1:16	
Citochol	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
WaR	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
SER	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
TPI	+							

Patient 8: Guiseppe S., Ambulanznummer 7492/67, 32 Jahre, erhielt Hormocillin (14 Mill.I.E.). Die Injektionen führte der Hausarzt durch.

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 3	4	7	11	17	23
MKR II	1:8	1:8	1:8	1:4	1:4	++++	1:8
Citochol	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
WaR	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
SER	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
TPI	+						

Patient 9: Ludwig A., Ambulanznummer 300716/68, 50 Jahre, hatte vor einem halben Jahr eine Grippe mit Haarausfall und Hautausschlag an beiden Unterschenkeln und Fußsohlen. Er wurde mit Hormocillin behandelt (15 Mill.I.E.). Die Injektionsfolge war ohne wesentliche Unregelmäßigkeiten.

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 3	5	11	17	29
MKR II	1:16	1:8	1:8	1:2	1:8	1:2
Citochol	++++	++++	++++	++++	++++	++++
WaR	++++	++++	++++	++++	++++	++++
SER	++++	++++	++++	++++	++++	++++
TPI	+					

Patient 10: Thomas R., Ambulanznummer 020445/69, 20 Jahre, hat Haarausfall und wiederholt Mandelentzündung. Die Therapie wurde mit Hormocillin durchgeführt (15 Mill.I.E.).

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 2	6	10	43
MKR II	1:64	1:32	1:16	++++	1:8
Citochol	++++	++++	++++	++++	++++
WaR	++++	++++	++++	++++	++++
SER	++++	++++	++++	++++	++++

Der Patient behauptet, zwischen der vorletzten und letzten Serokontrolle 3-4 Penicillinbehandlungen erhalten zu haben.

Patient 11: Vincenzo E., Ambulanznummer 8/66, geb. am 3.1.46, hatte in der Leistengegend links tastbare Lymphknoten. Die Therapie wurde mit Hormocillin (15 Mill.I.E.) durchgeführt. Die Injektionsfolge weist eine Unregelmäßigkeit auf: 1--2-3-4--5-6,7---8-9-10--11-12-13--14-15 (Zeichenerklärung siehe Patient 3).

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 2	6
MKR II	1:2	1:4	1:2
Citochol	++++	++++	++++
WaR	++++	++++	++++
SER	+/++	++++	++++

Patient 12: Francesco M., Ambulanznummer 9006/65, geb. am 18.4.42, klinisch ohne Befund. Er wurde mit Hormocillin behandelt (15 Mill.I.E.).

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 2	3
MKR II	1:16	1:8	1:8
Citochol	++++	++++	++++
WaR	++++	++++	++++
SER	++++	++++	++++
TPI	+		

Patient 13: Terence-Michael H., Ambulanznummer 2246/65, geb. am 29.9.40, wurde mit Hormocillin behandelt (15 Mill. I.E.).

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 3
MKR II	1:16	1:4
Citochol	++++	+/++
WaR	++++	++++
SER	++++	++++

Die Abb. 10 und 11 geben die einzelnen bei sekundärer Lues erhobenen Befunde Wieder. Die Abb.10 enthält die Befunde sämtlicher Patienten, die an sekundärer Lues erkrankt, zur Beobachtung kamen. In den Abb.11a und 11b sind die Gruppen mit den auffälligen serologischen Titerreaktionen und die normalen Seren getrennt dargestellt.

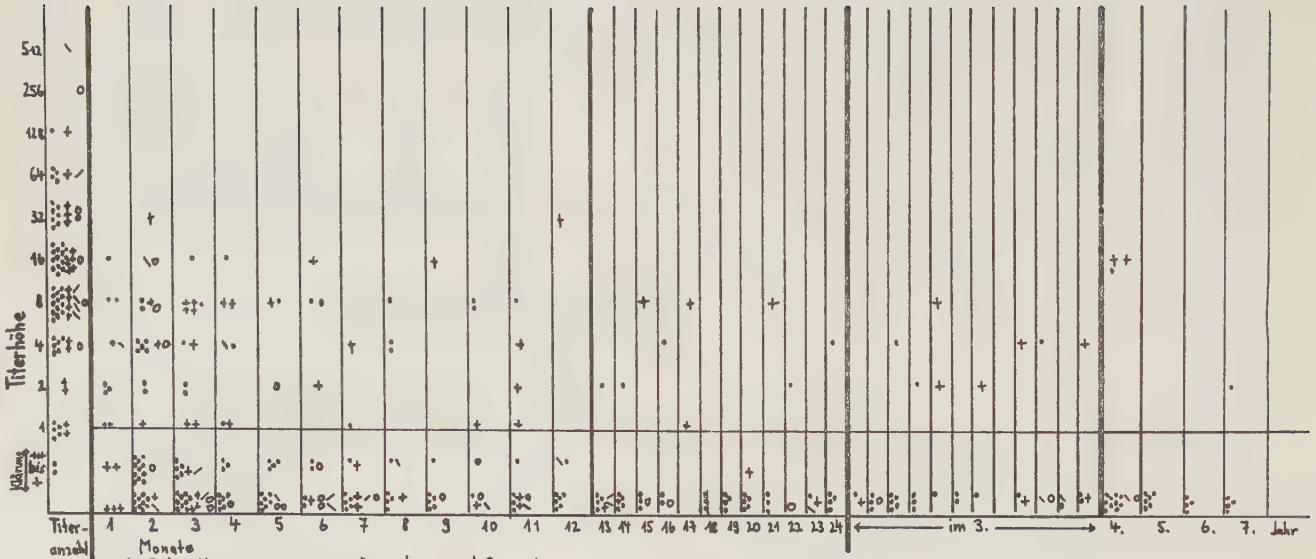

Abb.10: Reaktionsausfälle der Meinicke-Klärungs-Reaktion vor und nach Behandlung einer sekundären Lues. Sämtliche beobachtete Seren wurden gemeinsam aufgezeichnet. Zeichenerklärung wie Abb.6

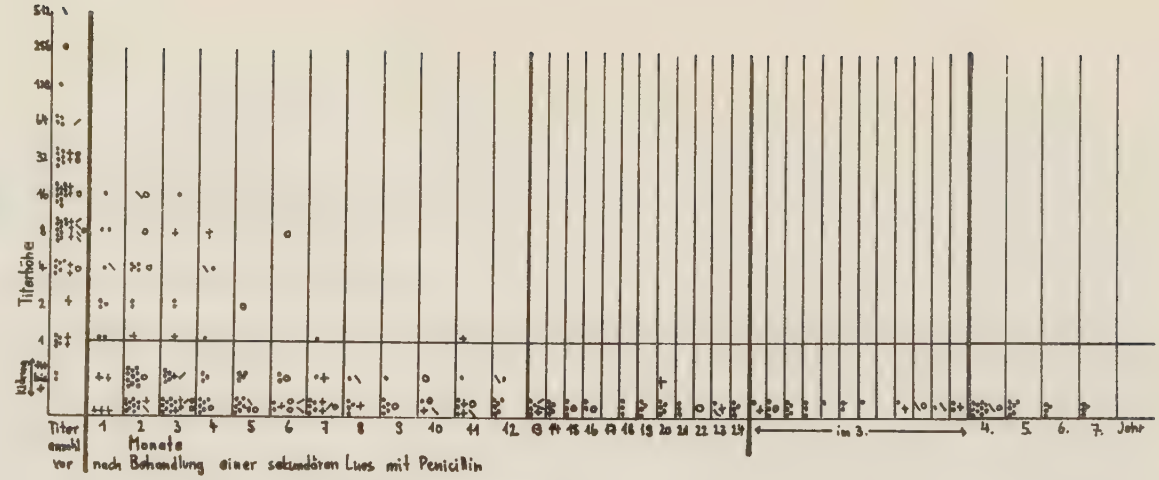

Abb.11a: Reaktionsausfälle der Meinicke-Klärungs-Reaktion vor und nach Behandlung einer sekundären Lues. Ausgenommen wurden 13 Patienten, deren Seren auffällige Reaktionen zeigten. Zeichenerklärung wie Abb.6

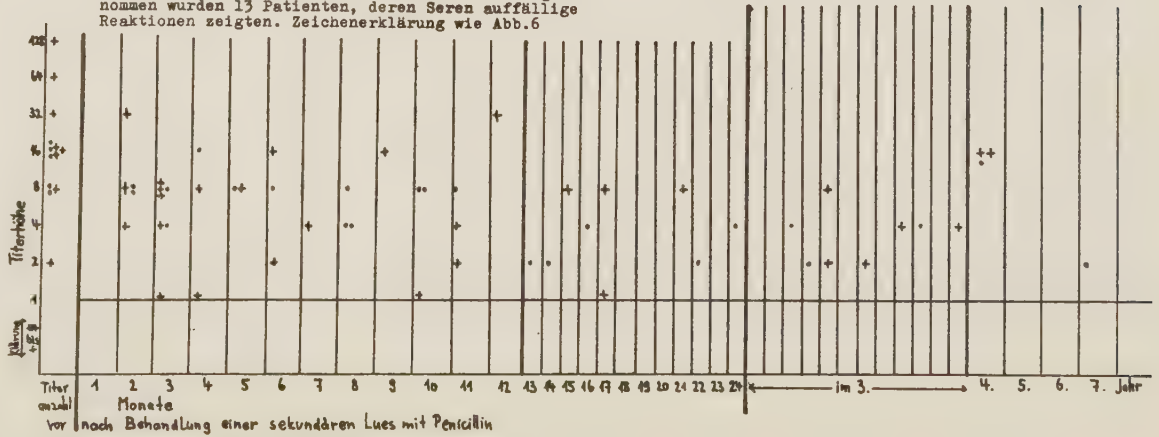

Abb.11b: Reaktionsausfälle der in 11a ausgeschlossenen 13 Patienten. Zeichenerklärung wie Abb.6

cc) bei l a t e n t e r L u e s

Von 109 Patienten mit latenter Lues wurden die Krankengeschichten ausgewertet. 3 von ihnen waren vor der Behandlung in der MKR II seronegativ. Weitere 34 Patienten zeigten in der MKR II nur mehr oder weniger starke Klärung (+ bis +++). Die restlichen 72 zeigten eindeutig einen Titer. Auch hier überwiegt wieder die Gruppe mit dem Titer 8. Abb.3 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Titer. Aus Gründen der Übersicht werden die Patienten mit latenter Lues in zwei Gruppen dargestellt:

Die erste Gruppe enthält alle Patienten, deren Seren in der MKR II vor der Behandlung keine oder schwache Klärung zeigten.

Die zweite Gruppe enthält alle Patienten, deren Seren eindeutige Titer in der MKR II haben.

Die Serokontrollen der ersten Gruppe sagen nichts darüber aus, ob die Penicillinbehandlung erfolgreich war oder nicht (Abb.12).

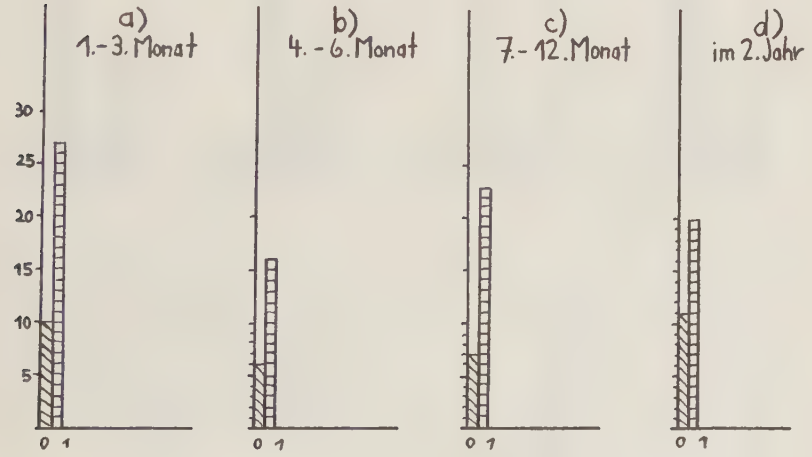

Abb.12: Titer der Meinicke-Klärungs-Reaktion (MKR II) nach Behandlungsbeginn einer latenten Lues in den Fällen, die vor der Behandlung keine oder nur schwache Klärung zeigten. Zeichenerklärung wie Abb.3.

Die Serokontrollen der zweiten Gruppe zeigten folgendes Verhalten:

Die Negativierung der Seren geht noch langsamer als bei sekundärer Lues. In der ersten drei Monaten nach Behandlungsbeginn werden nur etwa 4% der untersuchten Seren in der MKR II negativ - bei sekundärer Lues 39% - (Aob.8a und 13a). Im zweiten Vierteljahr sind erst 9% der untersuchten Seren negativ - bei sekundärer Lues 60%. Im zweiten Halbjahr und im zweiten Jahr nach Behandlungsbeginn sind es jeweils erst 20% der untersuchten Seren, die negativ in der MKR II sind - bei sekundärer Lues sind bereits 100% seronegativ - (Abb.8 und 13). Eine Zunahme des Prozentsatzes der negativen Serumergebnisse ist auch in den folgenden Jahren noch deutlich zu erkennen, im 3.Jahr werden 28% und im 4.-7.Jahr 35% der untersuchten Seren negativ.

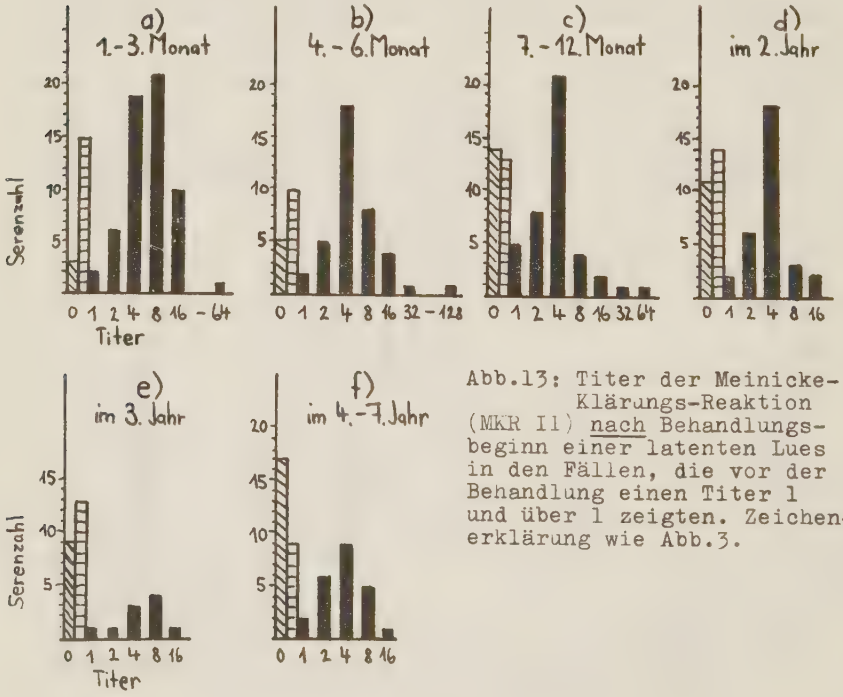

Abb.13: Titer der Meinicke-Klärungs-Reaktion (MKR II) nach Behandlungsbeginn einer latenten Lues in den Fällen, die vor der Behandlung einen Titer 1 und über 1 zeigten. Zeichenerklärung wie Abb.3.

Auch bei latenter Lues ist nach einer in oben beschriebener Weise durchgeführten Behandlung eine deutliche Neigung zur Negativierung der Seren zu erkennen.
Wie aus Abb.13 hervorgeht, gibt es jedoch in dem Beobachtungszeitraum bei latenter Lues keinen Zeitpunkt, an dem alle Fälle seronegativ werden. Die Titer sinken zwar nach der Behandlung beträchtlich ab, aber sie pendeln sich dann oft auf einen niedrigeren Wert ein. Bei 32% der Patienten war ein ähnliches Titerverhalten zu sehen wie bei sekundärer Lues, d.h. sie wurden im gleichen Zeitraum seronegativ, wie die in Abb.8 dargestellten Seren. Wahrscheinlich handelt es sich hier um frühlatente Lues.
Bemerkenswert ist, daß bei latenter Lues keine sicheren Serorezidive gefunden werden konnten, d.h. bei keinem Patienten stiegen die Seroreaktionen nach der Behandlung zu irgendeinem Zeitpunkt des Beobachtungszeitraums wieder an.

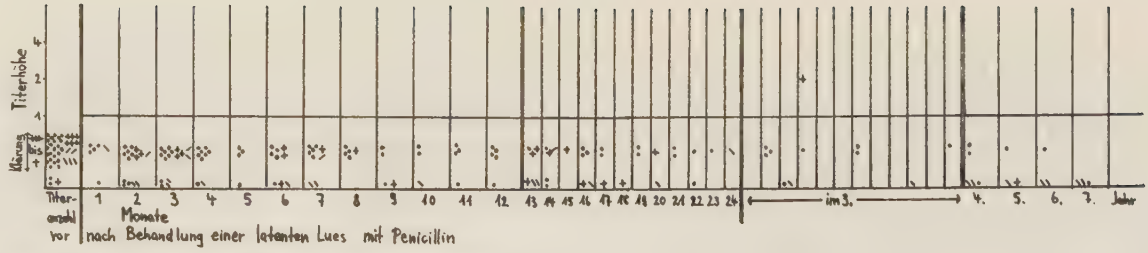

Abb.14a: Reaktionsausfälle der Meinicke-Klärungs-Reaktion vor und nach Behandlung einer latenten Lues. Berücksichtigt sind alle Patienten, die vor der Behandlung in der MKR II keine oder schwache Klärung zeigten. Zeichenerklärung wie Abb.6.

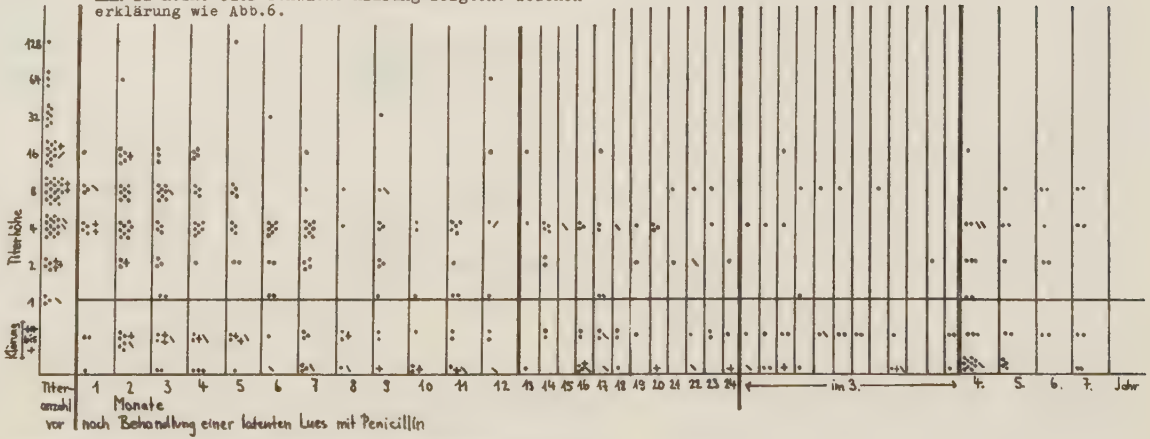

Abb.14b: Reaktionsausfälle der Meinicke-Klärungs-Reaktion vor und nach Behandlung einer latenten Lues. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die vor der Behandlung einen eindeutigen Titer in der MKR II zeigten. Zeichenerklärung wie Abb.6.

d) Rezidive oder Reinfektionen:

Bei Durchsicht der Krankengeschichten ergab sich bei sieben Patienten der Verdacht auf Vorliegen von einem Rezidiv oder einer Reinfektion. Diese Behandlungsprotokolle sollen einzeln dargestellt werden:

Patient 14: Anton W., Ambulanznummer 050831/69, zur Zeit der ersten Behandlung 29 Jahre alt, kam mit einem Primäraffekt zur Beobachtung. Ein möglicher Infektionstermin lag etwa 14 Tage zurück. Die Dunkelfeldprobe und die Serologie waren positiv. Er wurde mit N-pc-"ol" (12 Mill. I.E.) behandelt. Ein paar Monate danach erfolgte eine zweite Behandlung, die in der Kartei nicht begründet wird. 9 Jahre später wird wieder eine positive Serologie festgestellt, auch im Dunkelfeld werden wiederum Spirochäten gefunden. Diesmal bekommt der Patient Megacillin (15 Mill. I.E.).

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn 2	6	8	72
MKR II	+++/+++	-	-	-	-
Citochol	++	-	-	-	-
WaR	-	-	-	-	-
SER		-	-	-	-
Dunkelfeld	pos.				
		3			
MKR II	1:8	+/++			
Citochol	+++	+++			
WaR	+++	++			
SER	+++	+++			
Dunkelfeld	pos.				

Lues - R/R

Patient 15: Ernst M., Ambulanznummer 030827/68, 41 Jahre alt, hatte nach seinen eigenen Angaben vor zwei Jahren eine L.I und wurde damals zweimal mit Penicillin, je 12 Mill. I.E., behandelt. Die Seroreaktionen wurden damals alle negativ. - Der Patient kam jetzt mit einem makulo-papulösem Exanthem an Handtellern und Fußsohlen. Er wurde mit Megacillin (1x20 und 1x12 Mill.I.E.) behandelt.

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn						
		2	5	9	15	26	34	47
MKR II	1:32	+/-	-	-	-	-	-	-
Citochol	+++	+/-	-	-	-	-	-	-
WaR	+++	+++	-	-	-	-	-	-
SER	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Lues-R/R

Patient 16: Karl V., Ambulanznummer 130208/69, 56 Jahre, kam mit einem Exanthem am Stamm und an den Oberschenkeln. Die Tonsillen waren gerötet. Er wurde mit Megacillin (1x20 und 1x10 Mill. I.E.) behandelt. Die Seroreaktionen wurden bis auf die SER negativ. - Nach vier Jahren wurden bei einer Serokontrolle wieder hohe Serowerte festgestellt. Der TPI war positiv. Der Patient wurde mit Megacillin (15 Mill. I.E.) behandelt.

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn						
		2	9	10	15	24	37	
MKR II	1:16	+/-	-	-	-	-	-	
Citochol	+++	+	-	-	-	-	-	
WaR	+++	+	-	-	-	-	-	
SER	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	

		2	6
MKR II	1:32	1:16	1:8
VDRL-Test	+++	+++	+++
WaR	+++	+++	+++
SER	+++	+++	+++
TPI	pos.		

Lues-R/R

Patient 17: Magdalena V., Ambulanznummer 220809/69, 55 Jahre alt, klinisch ohne Befund, kam, weil der Ehepartner (Patient 16) eine Lues hatte. Sie wurde mit Megacillin (15 Mill. I.E.) behandelt. - Wie Patient 16 kam sie 4 Jahre später wieder in Behandlung. Diesmal hatte sie ein kleinfleckiges Syphilid an den Fußsohlen und am gesamten Stamm. Sie wurde mit Megacillin (15 Mill. I.E.) behandelt.

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn						
		3	4	6	12	15	24	37
MKR II	1:8	±	-	-	-	-	-	-
Citochol	++	+/±	-	-	-	-	-	-
WaR	±	++	+	-	-	-	-	-
SER	++	++	++	±/++	-	-	-	-
		2	5	10				
MKR II	1:256	1:8	1:2	±				
VDRL-Test	++	++	++	+/±				
WaR	++	++	++	++				
SER	++	++	++	++				
TPI	+							

Lues-R/R

Patient 18: Herbert B., Ambulanznummer 121144/68, 22 Jahre alt, hatte eine L.II. Er wurde mit Megacillin (15 Mill. I.E.) behandelt. Die Injektionsfolge war unregelmäßig: 1-2--3-4-5----6-7--8-9-10--11-12-13--14-15 (Zeichenerklärung siehe Patient 3). Im Laufe der Serokontrollen traten nach 9 Monaten plötzlich hohe Serumwerte auf. Klinische Zeichen einer floriden Lues waren nicht vorhanden. Wiederum 7 Monate später, die Reaginreaktionen waren wiederholt positiv ausgefallen, wurde er mit Tardocillin (15 Mill.I.E.) behandelt.

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn		
		3	4	5
MKR II	++	+/±	+/±	+/±
Citochol	++	±	+/±	+
WaR	++	++	±	++
SER	++	++	++	++
		6		
MKR II	1:16	+/±		
Citochol	++	++		
WaR	++	++		
SER	++	++		

Lues-R/R

Patient 19: Heide B., Ambulanznummer 8531/67, geb. am 31.12.43, 22 Jahre alt, kam mit zahlreichen klinischen Zeichen einer sekundären Lues in die Behandlung (Haarausfall, Angina, makulöses Exanthem an den Unterarmen,

Condylomata lata in der Analgegend, bräunliche Flecke am rechten Handteller und an der linken Fußsohle). Sie wurde mit Megacillin (18 Mill.I.E.) behandelt. - Nach 6 Monaten traten wieder höhere Reaginwerte auf. Erneut wurde mit Megacillin (18 Mill.I.E.) behandelt.

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn							
		2	4						
MKR II	1:32	+	-						
Citochol	++++	++	+						
WaR	++++	++++	-						
SER	++++	++++	++++						
		2	3	5	7	10	16	22	
MKR II	1:8	1:4	-	-	-	-	-	-	
Citochol	++++/++++	++++/++++	+	-	-	-	-	-	Lues-R/R
WaR	++++	++++	++	-	+	-	-	-	
SER	++++	++++	++++	+/++	++	-	++++	++++	

Patient 20: Evelin-Anna V., Ambulanznummer 1148/65, geb. am 26.2.35, 28 Jahre alt, hatte bei einer Kontrolle des Gesundheitsamtes positive Reaginreaktionen. Sie wurde mit Megacillin (15 Mill.I.E.) behandelt. Nachdem die Serokontrollen schon schwach positiv ausgefallen waren, traten nach 6 Monaten wieder stärker positive Werte auf. Die Patientin glaubte, suspekten Verkehr gehabt zu haben. Eine erneute Behandlung mit Megacillin (20 Mill.I.E.) führte zur Negativierung aller Reaktionen.

	Serumuntersuchungen vor	u. x-Monate nach Behandlungsbeginn		
		1	2	
MKR II	1:64	1:2	±	
Citochol	++++	++++	+/++	
WaR	++++	++	++	
SER	++++	++++	-	
		3	6	11
MKR II	1:4	-	-	-
Citochol	++	+/++	-	-
WaR	++++	++++	-	-
SER	++++	++++	++++	-

Lues-R/R

Die Entscheidung der Frage, ob es sich bei den im einzelnen dargestellten Titerverläufen dieser sieben Patienten um Reinfektionen oder Rezidive handelt, ist nicht einfach. Bei den Patienten 14 und 15 sind Reinfektionen sehr wahrscheinlich. Bei den Patienten 16 bis 20 lassen sich Rezidive nicht ausschließen.

VII. D i s k u s s i o n

Ziel und Aufgabe dieser Arbeit war es, eine statistische Übersicht über die erreichten Behandlungserfolge mit dem an der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München durchgeführten Behandlungsschema zu erhalten. Ein Penicillinpräparat der oben genannten vier Präparate wurde regelmäßig dreimal in der Woche injiziert, sodaß zwischen den einzelnen Injektionen entweder 48 Stunden oder über ein Wochenende etwa 72 Stunden lagen. Diese Stundenzahl wurde stets recht genau eingehalten, da die Ambulanz nur in den Vormittagsstunden zwischen 8 und 11 Uhr Sprechstunde hat. Im Rahmen einer vollständigen Behandlung erhielten die Patienten jeweils 15 - 18 Mill. I.E. Penicillin verteilt über einen Zeitraum von 5 - 6 Wochen. Die ausgewählten Patienten wurden nur mit jeweils einem Penicillinpräparat behandelt. Bei einigen der Patienten wurde die im Rahmen einer vollständigen Behandlung durchgeführten Spritzenfolge von 15 - 18 Injektionen im Abstand von einigen Wochen ein zweites oder ein drittesmalwiederholt. Da aber nach SCHIRREN (47) die Anzahl der "Kuren" für das Titerverhalten ohne Bedeutung ist, wurden diese Behandlungswiederholungen nicht gesondert hervorgehoben. Im übrigen erhielt weitaus die überwiegende Zahl der Patienten nur eine Penicillinbehandlung. Wieviele Patienten mit welchen Präparaten behandelt wurden, zeigt die Abb.4.

Angeregt wurden wir durch die Arbeit von MACH und BREITFELLNER (27). Darin wird behauptet, daß eine Injektion von Megacillin - das ist das von uns am häufigsten verwendete Präparat - in 48-stündigen Intervallen nicht ausreicht, um einen treponemiziden Serumspiegel in diesen 48 Stunden aufrechtzuerhalten.

Es sind deshalb Bedenken aufgekommen, ob die in der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München üblichen Behandlungsmaßnahmen mit 48- bzw. 72-stündigen Behandlungsintervallen ausreichend waren, um zur Heilung

der Syphilis in den verschiedenen Stadien zu führen. Aus diesem Grunde wurden die Krankenblätter aus der Zeit von Januar 1965 bis zum März 1969 durchgesehen und die Titerverläufe nach der Behandlung registriert und ausgewertet.

Bei einer unzureichenden Behandlung wäre zu erwarten gewesen, daß die Titer hoch bleiben bzw. nach einiger Zeit wieder ansteigen, während bei ausreichender Behandlung ein bleibender Titerabfall zu erwarten war. Die Ergebnisse zeigen generell einen Abfall der Titer in allen beobachteten Luesstadien. In den einzelnen Stadien läßt sich folgendes aussagen:

a) Bei primärer Lues fanden wir bereits im 4.-6. Monat nach Behandlungsbeginn kein einziges Serum mehr, das noch ein Anzeichen von Klärung in der MKR II zeigte. Auch die Patienten, die nach dem sechsten Monat bis zum siebenten Jahr nach Behandlungsbeginn zu Kontrollen kamen, hatten alle in der MKR II negative Seren.

b) Bei sekundärer Lues wäre der Titerabfall der beobachteten Seren etwas träger, aber auch hier wurde im 2.Jahr nach Behandlungsbeginn kein Serum mehr gefunden, welches auch nur ein Anzeichen einer Klärung in der MKR II aufwies. (Die Seren mit auffälligen serologischen Titerverläufen in dieser Gruppe wurden hier ausgeklammert).

c) Bei latenter Lues wurde in dem Beobachtungszeitraum nie ein Zeitpunkt erreicht, an dem alle Seren eine negative MKR II hatten. Ein merklicher Titerabfall ist aber, zumindest bei den Seren, die vor Behandlungsbeginn einen Titer zwischen 1 und 128 in der MKR II hatten, deutlich erkennbar.
Bemerkenswert ist, daß bei latenter Lues keine sicheren Serorezidive gefunden werden konnten, d.h. keine Fälle, bei denen die Serumwerte zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Behandlung wieder anstiegen.

d) Bei tertiärer Lues können keine Aussagen über Behandlungserfolge gemacht werden, da diese Fälle nicht ambulant

behandelt werden.
Dieses generelle Absinken der Titer trotz regelmäßigem Vorkommen von dreitägigen Intervallen (also etwa 72 Stunden zwischen den einzelnen Injektionen) an Wochenenden läßt den Schluß zu, daß es mit unserer Methode keine serologischen Anzeichen für unzureichende Behandlung gibt.
Trotz dieser Ergebnisse soll diese Behandlungsmethode mit zwei- und dreitägigen Intervallen nicht empfohlen werden.

Da Penicillin die Biosynthese der Bakterienzellwand durch Hemmung des Einbaus des Muraminsäurekomplexes vermindert und diese Wirkung die Bakterien während der Vermehrung trifft, darf eine treponemizide Serumkonzentration von freiem, d.h. nicht an Serumalbumin gebundenem Penicillin während einer gewissen Zeit nicht unterschritten werden. (16,49)
Diese Zeit wird durch den relativ langen Generationswechsel von ca. 30 Stunden mitbestimmt. (14) Wachsende Mikroorganismen können die Mucopeptide innerhalb von 20-30 Minuten synthetisieren. So können sich die Treponemen schnell wieder erholen, wenn nicht genügend Penicillin vornanden ist. (15)
Die kontinuierlich einzuhaltende Serumkonzentration muß mit 0,03-0,078 I.E. Penicillin pro ml Serum mindestens vier Wochen lang bestehen. (21,47) Die Antibiotikafibel empfiehlt Serumwerte von 0,03 (0,017-0,2) I.E. pro ml über mindestens zehn Tage (58), und andere Autoren geben Konzentrationen zwischen 0,03 und 0,3 I.E. pro ml an.
Im Zweifelsfall sind anhaltende, niedrige Blutspiegel wirksamer als kurzdauernde, hohe. (14)
Eine einheitliche Meinung besteht also nicht. Hinzu kommt die Abhängigkeit der Serumkonzentration von individuellen Faktoren, wie Alter, Krankheiten (Diabetes), Leber- und Nierenfunktion. (58)
Die Antibiotikafibel gibt die durchschnittlich erreichbaren Serumkonzentrationen bei verschiedenen Dosierungen folgendermaßen an:

	Inj.-art	Einzeldosis i.Mill. I.E.	Serumkonz.i.I.E. Penicillin-G/ml		
			maximal	optimal 0,2	minimal 0,03
			I.E./ml	Dauer in Std. bzw. Tagen	
Hormocillin	i.m.	0,4 4,0	2-3 20	9-14 Std.	24 Std.
Megacillin	i.m.	1,0	(1,4-3,5) 3,5	24(-48-72) Std. mehr als 8 Std.,unter 24 Std.	meistens 24 Std. unter 48 Std.
Tardocillin comp	i.m.	0,6	0,8	12 Std.	72 Std.
Tardocillin 1200	i.m.	0,6	0,2	12-14 Std.	(10-) 14 Tage

Abb.15: Penicillin-G- und Depot-Präparate. Durchschnittlich erreichbare Serumkonzentrationen bei verschiedenen Dosierungen (nach Walter/Heilmayer, Antibiotikafibel S. 164)

Die unterschiedlichen Angaben bei Megacillin ergeben sich aus den so verschiedenen Ergebnissen der Autoren, die über die Depotwirkung von diesem Präparat berichten. (58) Besonders herausgestellt wurden einige Patienten, die fast alle mit Hormocillin behandelt wurden und die auffällige serologische Titerergebnisse zeigten. Hormocillin enthält 75% Procain-Penicillin-G und 25% Penicillin-G-Natrium und nimmt somit eine Sonderstellung ein, denn die minimale Serumkonzentration ist nach 48 Stunden erheblich unterschritten. Durch die geringe Anzahl der Patienten und durch die Tatsachen, daß einige von diesen Patienten unregelmäßig behandelt wurden, ist diese Gruppe zu wenig aussagekräftig.

Wie aus Abb. 15 zu entnehmen ist, wäre es durchaus denkbar, daß das eine oder andere Mal, bedingt durch individuelle Faktoren, sowohl die Therapie mit Hormocillin als auch mit Megacillin unzureichend war.

Betrachten wir die Patienten 1-13 noch einmal, so kämen im einzelnen folgende Ursachen für die unbefriedigenden Behandlungserfolge in Frage:

a) ungenügende Dauer einer Mindestserumkonzentration durch unregelmäßige Injektionsfolge z.B. bei Patient 3, 4, 5?, 11.
b) ungenügende Dauer einer Mindestserumkonzentration bedingt durch das Präparat z.B. bei den Patienten 6, 7, 8, 9, 10, (12?), (13?).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die serologischen Nachuntersuchungen der behandelten Luespatienten keinen Anhalt dafür gegeben haben, daß die durchgeführte Behandlung unzureichend war. Lediglich eine Gruppe von 13 Patienten, die vorwiegend mit dem Präparat Hormocillin behandelt wurden, fiel durch eine relative Resistenz der Titer der klassischen serologischen Luesreaktion auf. Diese Patienten sollten noch einmal nachuntersucht werden.

Zusammenfassung

Die Arbeit untersucht das Titerverhalten der Meinicke-Klärungs-Reaktion nach Behandlung einer Lues mit Penicillin. Dazu wurde die Ambulanzkartei der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München nach Luserkrankten durchsucht. Erfaßt wurden alle Patienten aus der Zeit von Januar 1965 bis einschließlich März 1969. Zur Auswertung wurden nur diejenigen Patienten herangezogen, die eine vollständige Benandlung mit einem Penicillinpräparat erhielten und von denen eine Serumuntersuchung in der MKR II vor und mindestens eine nach der Behandlung vorlag. Im Rahmen einer vollständigen Behandlung erhielten die Patienten jeweils 15 - 18 Mill. I.E. Penicillin, verteilt über einen Zeitraum von 5 - 6 Wochen. Pro Woche wurde also dreimal eine Penicillininjektion gegeben, wobei an den Wochenenden Intervalle von maximal 72 Stunden zwischen den Injektionen entstanden. Die Frage war, ob diese Behandlungsmaßnahmen mit 48- bzw. 72-stündigen Behandlungsintervallen ausreichend waren, um zur Heilung der Syphilis in den verschiedenen Stadien zu führen. Als Anzeichen für eine Heilung wurde das Absinken der Titer in der MKR II herangezogen.
Bei primärer Lues fanden wir bereits im 4.-6. Monat nach Behandlungsbeginn kein einzigesSerum mehr, das noch ein Anzeichen von Klärung in der MKR II zeigte.
Bei sekundärer Lues war der zu beobachtende Titerabfall etwas träger. Wir fanden hier erst nach zwei Jahren kein Serum mehr, welches noch ein Anzeichen von Klärung zeigte. (Hier wurde eine Gruppe mit auffälligen serologischen Titerverläufen ausgeklammert).
Bei latenter Lues wurde in dem Beobachtungszeitraum nie ein Zeitpunkt erreicht, an dem alle Seren eine negative MKR II hatten. Ein merklicher Titerabfall ist aber, zumindest bei den Seren, die vor Behandlungsbeginn einen Titer zwischen 1 und 128 in der MKR II hatten, deutlich erkennbar. Bemerkenswert ist, daß bei latenter Lues keine sicheren Serorezidive gefunden werden konnten, d.h. keine

Fälle, bei denen die Serumwerte zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Behandlung wieder anstiegen.
Dieses generelle Absinken der Titer trotz regelmäßigem Vorkommen von dreitägigen Intervallen läßt den Schluß zu, daß diese Methode keine serologischen Anzeichen für unzureichende Behandlung gibt.

VIII. L i t e r a t u r ü b e r s i c h t

1) Baggelmann, E.: Zur serologischen Lues-Diagnostik, Med. Diss. 592581, Gießen (1958)

2) Bolgert, M. u. Mitarb.: Über die quantitative Bestimmung der Reagine bei der erworbenen Syphilis (franz.), Zit. Zbl. f.Haut-u.Geschlechtskrankheiten 101, 306 (1958)

3) Borgen, L.O. u.Mitarb.: Vergleichende Untersuchungen über die WaR, die MKR II und Wadsworth-Browns-Präzipitationsreaktion in 7523 Sera (norw.), Zit. Zbl.f.Haut-u.Geschlechtskrankheiten 62, 138 (1939)

4) Boros, v.B.: Die klinische, epidemiologische und sozialhygienische Bedeutung der serologischen Syphilis-Diagnostik, Ärztl.Forschung 17, 469-90 (1963)

5) Cailloud, H. u. Mitarb.: Das Verhalten des Nelson-Tests bei behandelter Lues connata recens, Mchn.med.Wschr.102, 1737-42 (1960)

6) Campos-Salas,A.: Was ist nach der Penicillinbehandlung der Syphilis zu beobachten und zu hoffen? (span.), Zit. Zbl.f.Haut-u.Geschlechtskh 83, 145 (1953)

7) Chester, B.J. u. Mitarb.: Serologic observations following Penicillintreatment for latent Syphilis, Amer.j.Syph. 38, 7-17 (1954)

8) Doepfmer, R.: Untersuchungen zur Frage der (Re-)Aktivierung ("Provokation") von Luesseroreaktionen, Arch.f.Derm.u.Syph. 193, 485-94 (1951)

9) Felke, J.: Epikritische Betrachtung über die Kurzbehandlung der Syphilis mit Penicillin, Dtsch.med.Wschr. 83, 1385-89 (1958)

10) Felke, J.: Die Penicillinbehandlung der Syphilis, Monographie, Enke-Verlag, Stuttgart 1960

11) Felke, J.: Die moderne Serologie der Lues, Med. Klinik 563-65 (1962)

12) Fuchs, G.H.P.: Vergleichende Untersuchungen über den Wert des "Lues-Schnelltest Beringwerke" Unter Verwendung inaktivierten Serums, Hautarzt 12, 221-30 (1961)

13) Fünner, F. u. Mitarb.: Über ein neues wäßriges Spirochätenantigen zum serologischen Luesnachweis mittels der Komplementbindungsreaktion (Pallida-Reaktion), Ztsch.f. Hyg.u.Inf. 138. 573-80 (1954)

14) Fuhrmann, W.: Über diaplacentare Übertragung von Luesreaginen ohne luische Infektion des Feten, Mschr.Kinderhk. 104, 295-300 (1956)

15) Grumbach, A. u. Mitarb.: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger,Bd.II, S.1181-1211, Thieme-Verlag, Stuttgart (1969)

16) Guthe, T. u. Mitarb.: Current Problems Dermatologie, Vol.2, 1-38, Karger-Verlag, Basel/New York (1968)

17) Hockenga, M.T. u. Mitarb.: The relationship of early clinical failure to serologic response in Penicillin-treated early Syphilis, Amer. J.Syph. 33, 323-33 (1949)

18) Hruszek, H.: Vergleichende Untersuchung über die Empfindlichkeit der Wassermannschen- und Meinicke-Klärungsreaktion, Derm. Wschr. 105, 883 (1937)

19) Kahn, L.: Serology with Lipoid-Antigen, Williams & Wilkins, Baltimore (1950)

20) Karim, M.A.: Die Meinicke-Klärungsreaktion II in der Syphilisdiagnose (Indian.J.Derm.), Zit. Zbl.f.Haut-u.Geschlechtskh., 95, 159 (1955)

21) Kiessling, W.: Richtlinien für die Behandlung der Lues, Fortschr.d.Med. 84, 63 (1966)

22) Knapp, W.: Die klassische und moderne Luesserologie, Med.Welt, 1635-41 (1961)

23) Kogoj, F.: Die Bedeutung der Reaktion nach Nelson und Mayer für die Diagnose und Therapie der Syphilis, Hautarzt 6, 511-16 (1955)

24) Krah, E. u. Mitarb.: Über die Herstellung von Organextrakten zum serologischen Luesnachweis nach Klärungsprinzip (MKR), Hautarzt 2, 453-55 (1951)

25) Krause, W.: Untersuchungen zur quantitativen Meinicke-Klärungsreaktion II, Med.Diss. 623668, Gießen (1962)

26) Lapiere, S. u. Mitarb.: Die neuen serologischen Reaktionen auf Syphilis (franz), Zit.Zbl.f.Haut-u. Geschlechtskh. 106, 83 (1960)

27) Mach, K. u. Mitarb.: Die Bedeutung des Serum-Penicillinspiegels in der Luestherapie, Zschr. f.Haut-u.Geschlechtskh. 44, 81-86 (1969)

28) Meinicke, E.: Meine Klärungsreaktion auf Syphilis (MKR), Mchn.med.Wchr.76, 318-19 (1929)

29) Meinicke, E.: Zur Kenntnis meiner zweiten Klärungsreaktion auf Syphilis (MKR II), Dtsch. med. Wschr. 63, 1040-43 (1937)

30) Meinicke, K. u. Mitarb.: Der Cardiolipin-VDRL-Slide-Test im Vergleich zu den in Deutschland angewandten Reaktionen auf Lues, Hautarzt 4, 468-73 (1953)

31) Meinicke, K. u. Mitarb.: Über die Verwendung von Cardiolipin und Lecithin in der Meinicke-Klärungsreaktion II, Klin. Wschr. 31, 665-68 (1953)

32) Meinicke, K.: Über den Nachweis drei verschiedener Antikörper im Serum und Liquor von Luikern, Arch.f.Derm.u.Syph. 200, 536-46 (1955)

33) Meinicke, K.: Die quantitative Meinicke-Klärungsreaktion II, Zbl.f.Bakt.(Orig.) 166, 503-9 (1956)

34) Meinicke, K.: Derzeitiger Stand der serologischen Luesdiagnostik einschließlich Nelson-Test, Arch.f.klin.exp.Derm. 206, 248-62 (1957)

35) Meinicke, K.: Die Bedeutung der Treponemen-Antigen-Antikörper-Reaktion für die Diagnose der Lues, Hautarzt 8, 23-29 (1957)

36) Möbest, H.: Betrachtungen über das serologische Verhalten nicht syphilitischer und syphilitischer Neugeborener bei Lues gravidarum, Ärztl.Wschr. 8, 1125-29 (1953)

37) Moore, J.E. u. Mitarb.: Biologically false positive serologic tests for Syphilis, J.amer.med.Ass. 150, 467-73 (1952)

38) Müller, F.: Zur serologischen Differentialdiagnose zwischen Lues connata und diaplazentar übertragenen mütterlichen Reaginen, Arch.f.Kinderhk. 154, 153-62 (1956)

39) Müller, F.: Methodische und immunologische Aspekte der modernen Syphilis-Serodiagnostik, Mchn.med.Wschr. 109, 1591-95 (1967)

40) Nelson, R.A.: Über den Treponema pallidum-Immobilisations-Test, Hautarzt 3, 436-43 (1952)

41) Nicolaus, S.G. u. Mitarb.: Untersuchungen zum Mechanismus der serologischen Luesreaktionen, Arch. f.klin.exp.Derm. 207, 230-43 (1958)

42) Pangborn, M.C.A: A new serologically active Phospholipoid from beef heart, Proc.s.exp. Biol.a.Med. 48, 484-86 (1941)

43) Petzoldt, D.: Der FTA-Test (Prinzip, Methodik, Resultate), Med.Welt 282-90 (1964)

44) Petzoldt, D. u. Mitarb.: Zur spezifischen serologischen Lues-Diagnostik, FTA-Test und TPI-Test, Dtsch.med.Wschr. 90, 950-54 (1965)

45) Posphisil, L. u. Mitarb.: Spezifische Serologie der Lueserkrankung, Monographie, Univ.-Brno (1967)

46) Ruge, H.: Syphilisserologie im warmen Klima, Arch.f.klin.exp.Derm. 203, 621-34 (1956)

47) Schirren, C.G.: Aktuelle Probleme der Diagnostik und Therapie bei Gonorrhoe und Syphilis, Mchn.med.Wschr. 107, 1189-96 (1965)

48) Schneeweiß, U.: Spezielle Mikrologie, S.178-98, Gruyter & Co, Berlin (1968)

49) Schneeweiß, U.: Allgemeine Mikrobiologie, S.74-82, Gruyter & Co, Berlin (1968)

50) Schneeweiß, U. u. Mitarb.: Die Reihenuntersuchung auf Syphilis, Monographie, Barth-Verlag, Leipzig (1963)

51) Sevin, W.: Klinische Erfahrungen mit Penicillinbehandlung der Syphilis, Zbl.f.Haut-u.Geschlechtskh. 78, 268 (1952)

52) Singh, M. u. Mitarb.: Vergleichende Studien von vier serologischen Syphilisreaktionen (Ind. J.Med.Res.), Zit.Zbl.f.Haut-u. Geschlechtskh. 92, 103-4 (1955)

53) Thomas, E.W. u. Mitarb.: Seroresistance following treatment of secondary Syphilis, Amer.J.Syph. 36, 319-31 (1952)

54) Turner, D.K.: Nonproduction by penicillin of false positive reaktions in Kahn and Kolmer-tests, Amer.J.clin.Path. 17, 469-70 (1947)

55) Walter/ Heilmeyer Antibiotikafibel, Thieme-Verlag, Stuttgart (1965)

56) Wildführ, G.: Über die Unspezifität der Luesreaktionen (Vortrag), Zit.Zbl.f.Haut-u.Geschlechtskh., 75, 361-62 (1950)

Für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen während der Durchführung sage ich Herrn Priv.-Doz.D.Petzoldt meinen aufrichtigen Dank

Lebenslauf

Am 24. Juli 1942 wurde ich als erstes Kind des Diplom-Ingenieur Dr.Günther Heidtkamp und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Voss, in Berlin geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium. 1957 verzogen wir nach Nürnberg. An der Oberrealschule in Fürth legte ich 1962 die Reifeprüfung ab.
Danach studierte ich an der Universität München Zahnheilkunde, wo ich nach dem Wintersemester 1965/66 das Physikum und am 15. Januar 1969 das Staatsexamen in der Zahnheilkunde machte. Seit 1967 bin ich verheiratet und habe zwei Kinder.
Im November 1969 begann ich als Assistent bei einem Zahnarzt in Regensburg.